

ÜBER DEN EINFLUSS VON
TRIS (HYDROXYMETHYL) AMINOMETHAN
AUF DEN STOFFWECHSEL
URÄMISCHER RATTEN

Eva Meisinger

1965

AUS DER UROLOGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. F. May

ÜBER DEN EINFLUSS VON
TRIS (HYDROXYMETHYL) AMINOMETHAN
AUF DEN STOFFWECHSEL
URÄMISCHER RATTEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Eva Meisinger
aus München

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Dr. E. M A T O U S C H E K

Mitberichterstatter: Professor Dr. F. M A Y

Dekan: Professor Dr. R. Z E N K E R

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.65



G L I E D E R U N G

A. Einleitung

B. Theoretischer Teil

I. Das akute Nierenversagen

II. Physiologie des Säure - Basengleichgewichts - metabolische Azidose

III. Tris (hydroxymethyl)-aminomethan

1. Physikalisch-chemische Eigenschaften von Tris

2. Pharmakologische Eigenschaften

3. Der Einfluss von Tris auf die physiologischen Funktionen

4. Klinische Anwendung

C. Experimenteller Teil

I. Methodik

1. Material

2. Eingriffe am Tier

3. Chemische Analysen

II. Ergebnisse

III. Diskussion der Ergebnisse

IV. Zusammenfassung



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555204_0014

A. E I N L E I T U N G

Neben der Ausscheidung von Stoffwechselprodukten besteht die Hauptaufgabe der Nieren in der Konstanterhaltung und Regulation des "milieu interne" (CLAUDE BERNARD).

Neben anderen Regulationssystemen hält sie unter den verschiedensten Belastungen den Salz- und Wasserbestand des Körpers und die Relationen der einzelnen Ionen zueinander genau konstant.

Ein plötzliches Erliegen der Nierenfunktion, wie es z.B. beim akuten Nierenversagen in Erscheinung tritt, muss zu schweren Entgleisungen des Mineral- und Wasserhaushalts und des azido-basischen Gleichgewichtes führen. Da für den ungestörten Ablauf aller fermentativen Prozesse im Organismus die Isotonie, Isoionie und Isohydrie der Körperflüssigkeiten entscheidend wichtig ist, kommt es beim Nierenversagen zu erheblichen Störungen der verschiedensten Enzymsysteme. Ein Versagen der Energie liefernden Reaktionen kann seinen Ausdruck in einer Angleichung der Elektrolyt- Konzentrationen des Extra- und Intra-zellulär-raums finden und zu einer Beeinträchtigung des Membranpotentials der Zelle führen.

Das Ziel einer jeden Behandlung des akuten Nierenversagens muss es deshalb sein, unter anderem die Konzentrationen der Elektrolyte und die Änderungen im Säure- Basen- Haushalt in Grenzen zu halten, die mit dem Leben vereinbar sind, und so das Stadium der Anurie bis zur Hestitution der Nierenfunktion zu überbrücken.

Da es bisher nicht gelang, die beim akuten Nierenversagen auftretende metabolische Acidose in befriedigender Weise zu korrigieren, prüften wir im Tierversuch eine organische Puffersubstanz, die bereits bei Azidosen anderer Genese klinisch zur Anwendung gekommen ist.

Diese Arbeit befasst sich mit Untersuchungen über den Einfluss von Tris- (hydroxymethyl-) aminomethan auf das Säure- Basengleichgewicht urämischer Ratten.

B. THEORETISCHER TEIL

I. Das akute Nierenversagen.

Unter dem Begriff des akuten Nierenversagens fasst man alle jene Erkrankungen zusammen, bei denen sich als Folge einer Anurie eine Urämie entwickelt. Als Ursachen für die ständige Häufigkeitszunahme des akuten Nierenversagens kommen in erster Linie zahlreiche schädigende Einflüsse physikalischer und chemischer Natur in Betracht. Neben schweren Unfällen, die mit Myolyse und Crush-Syndrom einhergehen, und der steigenden Anwendung von Bluttransfusionen, kann die Anwendung mancher Medikamente, die zwar therapeutisch sehr wirksam, in ihren Nebenwirkungen jedoch schwer überschaubar sind, zum akuten Nierenversagen führen (140).

So einheitlich das klinische Bild des akuten Nierenversagens mit seiner Oligurie bzw. Anurie und mit der rasch zunehmenden Retention harnpflichtiger Substanzen bis zum Vollbild der Urämie ist, so vielfältig ist die Ätiologie.

Als Ursache des akuten Nierenversagens kommen folgende Faktoren in Frage:

1.) Prärenale Störungen

Blutdruckabfall, Schock, Blutvolumenschrumpfung
Hämolyse und Myolyse
Kochsalzmangel und Ersikkose
Endogene Intoxikationen

2.) Renale Störungen

Nephrotoxisch
Toxisch- allergisch
Infektiös

3.) Postrenale Störungen

Verlegung der harnableitenden Wege

Für die Nierenschädigungen, welche nach massiven Blutverlusten, ausgedehnten Verbrennungen, Traumen, schweren operativen Eingriffen,

Exsikkose, Hämolyse u.a. auftreten können, hat VAN SLYKE den Ausdruck "Schockniere" geprägt. Die Nierenschädigung beruht auf einem Blutdruckabfall und starker Verminderung der kreisenden Blutmenge mit Zentralisation des Kreislaufs. Der unmittelbare Effekt dieser Kreislaufstörungen besteht in einem Absinken der Nierendurchblutung und damit des Glomerulumfiltrats. Sinkt der arterielle Blutdruck und damit der glomeruläre Filtrationsdruck unter 60 mm Hg, so kann die glomeruläre Filtration nicht mehr aufrechterhalten werden. Auf diese Weise soll es zur Anurie kommen (102).

Toxische Nierenschädigungen treten vor allem nach Vergiftungen mit Sublimat, Tetrachlorkohlenstoff, Natriumchlorat, Chromaten, Phosphor, Schwermetallen etc. auf. Bei medikamentösen Intoxikationen, vor allem durch gewisse Sulfonamide, sollen sich zwei völlig verschiedene Vorgänge abspielen können: Diese Substanzen können kristallin ausfallen und zu einer mechanischen Verlegung der Harnwege führen.

Eine derartige Schädigung kann durch erhöhte Flüssigkeitszufuhr und Alkalisierung des Harns vermieden werden. Daneben kann es zu einer generalisierten Sensibilisierung mit Ausbildung diffuser vaskulärer Veränderungen kommen. (99)

Eine totale Verlegung der Ureteren durch Steine, Blutgerinnsel, Hämatoeme, Tumoren oder eine Verlegung des Blasenausgangs durch Prostata-Hypertrophie oder -Carcinom führt zur Harnabflussbehinderung, die eine Oligurie hervorrufen und zunächst ein akutes Nierenversagen vortäuschen kann (99). Bei kompletter Verlegung der harnableitenden Wege entspricht die Symptomatologie der des akuten Nierenversagens.

Der Grad der Nierenfunktionsstörung hängt nicht vom Grad der Schädigung am Einzelnephron, sondern von der Anzahl der betroffenen Nephren ab.

Der Verlauf des akuten Nierenversagens lässt sich nach klinischen Gesichtspunkten in zwei gut voneinander abgrenzbaren Phasen einteilen.

Kurz nach dem Ereignis der Nierenschädigung entwickelt sich ein Stadium der Oligurie bzw. Anurie, das mehrere Tage bis Wochen anhalten kann und durch Retention harnpflichtiger Substanzen charakterisiert ist.

Gelingt es, den Patienten über die Dauer des oligurischen Stadiums am Leben zu erhalten, so wird dieses durch ein Stadium der hypostenurischen Polyurie abgelöst.

Nach einer dem Ausmass der ursprünglichen Noxe entsprechenden, mehr oder weniger kurzen Latenzzeit treten mit der Verminderung der Harnmenge die Symptome einer Retention toxischer Stoffwechselprodukte, einer Entgleisung des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes und des azido-basischen Gleichgewichtes in den Vordergrund. Diese wirken sich in charakteristischer Weise auf den Zellstoffwechsel und die Zusammensetzung der Körperflüssigkeiten aus.

Mit dem Versiegen der Harnproduktion geht ein rascher Konzentrationsanstieg harnpflichtiger Substanzen einher. Die Reststickstoff-Konzentration des Serums kann pro Tag um 20 bis 80 mg% zunehmen. Charakteristisch für das akute Nierenversagen ist der hohe prozentuale Anteil des Harnstoffstickstoffs (50 % des Rest-N), der gegenüber dem Kreatinin relativ stärker vermehrt ist. Gleichzeitig finden sich im Serum vermehrt aromatische Substanzen, die mit der Xanthoprotein- und der Indikan-Reaktion erfasst werden. Gewisse Brenzkatechinamine, die wahrscheinlich das Adrenalin und das Noradrenalin einschliessen und möglicherweise zu den kardio-vaskulären Störungen des urämischen Syndroms beitragen, wurden ebenfalls vermehrt gefunden (99).

Der rasche Konzentrationsanstieg der Endprodukte des Eiweiss-Stoffwechsels im Serum lässt sich durch die Ausscheidungsinsuffizienz der Nieren und durch eine vermehrte Bildung dieser Stoffe erklären, die auf einen ganz erheblichen Gewebsabbau schliessen lässt (102). Um einen Teil des Energiebedarfs zu decken, wird vom Körper über den Mechanismus der Glykoneogenese Eiweiss zur Energiegewinnung herangezogen (150). Ausserdem besteht eine Zuckerverwertungsstörung.

Der rasche zelluläre Abbau sowie die Ausscheidungsinsuffizienz der Nieren führen zu einer Akkumulation von "nichtflüchtigen Anionen", wie Sulfat, Phosphat, Chlorid und von organischen Säuren. Die Folge ist die Entwicklung einer metabolischen Azidose, wobei der Überschuss an nichtflüchtigen Säuren zunächst durch eine Verminderung des Bikarbonatgehaltes

und Abatmen des freigesetzten CO_2 durch die Lungen kompensiert werden kann. Kann trotz einer starken Verminderung des Bikarbonats und weiterer Blutpuffer ein normales pH nicht mehr aufrecht erhalten werden, ist also die Pufferkapazität des Blutes erschöpft, so kommt es zu Dekompensationserscheinungen (102).

Die Retention toxischer und saurer Stoffwechselprodukte stellt eine empfindliche Störung des "milieu interne" dar, das die wichtigste Voraussetzung für die Funktion extra- und intrazellulärer Enzymsysteme ist. In der Urämie kommt es als Ausdruck einer funktionellen Zellschädigung zu Transmineralisierungsvorgängen, wobei Kalium, Phosphat und Sulfat dem Konzentrationsgefälle folgend aus der Zelle austreten, während Natrium und Chlorid in das Zellinnere eintreten.

Eine der gefährlichsten Komplikationen in der Urämie stellt der Austritt von Kalium aus dem Zellinneren dar, der zu einer Hyperkaliämie führt. Neben der Zellschädigung sind vermehrter Gewebsuntergang (nach schweren Traumen, eingreifenden Operationen) und perorale oder intravenöse Zufuhr weitere Faktoren, die zur Entstehung einer Hyperkaliämie beitragen (102, 149).

Der Grad der Kalium-Intoxikation besteht nicht allein im Auftreten einer Hyperkaliämie, sondern er soll vom Zusammenspiel mehrerer Faktoren wie z.B. der Konzentration des Serum-Natrium und -Kalium und vom Konzentrationsgefälle zwischen intra- und extrazellulärem Kalium abhängen (99). Als erstes Zeichen einer beginnenden Kalium-Intoxikation treten häufig noch vor den Veränderungen im Serum elektrokardiographische Veränderungen auf, die auf eine Störung des Reizleitungssystems des Herzens hinweisen. Das klinische Bild ist durch eine Vielzahl neuromuskulärer Funktionsstörungen charakterisiert: Schwäche, Muskelschmerzen, Lähmungen, Abschwächung der Sehnenreflexe, Parästhesien, Extrasystolen, Kammerflimmern und dadurch schliesslich Herzversagen (102).

Eine Hypokaliämie soll nach SÄNNE während der anurischen Phase ausserst selten sein und dann nur in Begleitung einer schweren Alkalose vorkommen, wie sie durch starkes Erbrechen mit Chlorverlusten oder durch Zufuhr von zuviel alkalisierender Substanz verursacht wird (102).

Wahrscheinlich im Zuge der Transmineralisierungsvorgänge und durch Verluste, wie sie durch starkes Erbrechen entstehen können, tritt eine unbedeutende Hyponatriämie auf. Eine relative Verminderung des Serum-Natriumgehalts hat ihre Ursache in einer Hyperhydration durch vermehrte Flüssigkeitszufuhr von aussen. Durch starkes Schwitzen, Erbrechen und Diarrhöen können u.U. beträchtliche Mengen von Natrium und Chlorid und damit auch von Wasser verloren gehen (99).

Mit der Erhöhung des Serum-Phosphatspiegels geht eine geringgradige Verminderung der Blutkalzium-Konzentration einher. Sie führt jedoch nicht zur Tetanie, solange durch die gleichzeitig bestehende Azidose vermehrt Kalzium in ionisierter Form vorliegt (150).

Die ersten klinischen Zeichen der Urämie treten in der Regel auf, wenn der Rest-N eine Konzentration von 120 bis 140 mg% erreicht hat. Sie bestehen in Übelkeit, Benommenheit, zuweilen Euphorie und einem charakteristischen Foetor ex ore. Als Zeichen für die Entgleisung des azidobasischen Gleichgewichtes findet man in vielen Fällen die grosse ausmaulische Atmung. Es besteht eine allgemeine Blutungsneigung, die sich in petechialen oder flächenhaften Hautblutungen manifestiert. Daneben entwickelt sich meist rasch eine toxisch bedingte sekundäre Anämie. Häufig tritt eine Pericarditis mit typischen Reibegeräuschen hinzu. Lungenödem und Herzinsuffizienz sind die gefürchtetsten Komplikationen (102).

Das Ziel aller therapeutischen Massnahmen muss es sein, eine möglichst physiologische Elektrolyt- und Wasserbilanz aufrecht zu erhalten, das Ausmass des endogenen Eiweissabbaus auf ein Minimum zu beschränken und Sekundärinfektionen zu verhüten.

Das einfachste diagnostische Hilfsmittel, um Störungen der Wasserbilanz festzustellen, ist die tägliche Kontrolle des Körpergewichts, wobei ein geringer täglicher Gewichtsverlust des Patienten angestrebt werden muss. Durch die Respiration insensibilis und den Stuhl verliert der Patient täglich 800 - 1000 ml Wasser, während durch die gesteigerten endogenen Verbrennungsprozesse mindestens 300 - 400 ml Oxydationswasser frei werden, so dass beides zusammen genommen, ein täglicher Wasserverlust von 400 - 700 ml resultiert. Nur dieser tägliche Wasserverlust darf ersetzt werden, da es sonst zu einer Überwässerung mit

drohender Herzinsuffizienz und Lungenödem kommen kann. Ausserdem müssen eventuelle Verluste durch starkes Erbrechen oder Diarrhöen zusätzlich ersetzt werden.

Da die Veränderungen der Natrium-, Chlorid- und Kalziumionen-Konzentration meist nur geringfügig sind, bedürfen sie keiner Korrektur. Nur grössere Verluste an Natrium und Chloriden, wie sie durch gehäuftes Erbrechen oder starkes Schwitzen auftreten können, sollten durch Zufuhr von NaCl-Lösungen ersetzt werden.

Bei der Korrektur der Azidose kann es zu einem rapiden Abfall der ionisierten Kalziumfraktion kommen, welcher aber durch Kalziuminjektionen behoben werden kann. Die konservative Therapie der Hyperkaliämie besteht in der Verabreichung von Kalium-Antagonisten. MERONEY empfiehlt eine tägliche Dosis von 100 ml einer 10 µigen Kalzium-Glukonat-Lösung. Wegen der dadurch gesteigerten Digitalis-Empfindlichkeit ist eine gleichzeitige Digitalisierung zu vermeiden.

hochkonzentrierte Glucose-Infusionen sollen durch Glykogenbildung dabei eine zelluläre Bindung des Kalium bewirken, wobei eine gleichzeitige Insulin-Verabreichung diesen Vorgang fördern soll.

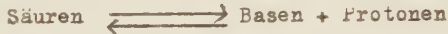
Die schnellste und sicherste Therapie bei bedrohlichen Zeichen einer Kalium-Intoxikation besteht in der Injektion einer konzentrierten NaCl-Lösung, da Natrium der wirksamste Kalium-Antagonist ist. Natriumlactat oder Natriumbikarbonat sind u.U. vorzuziehen, da bei diesen Natriumverbindungen ein alkalisierender Effekt hinzukommen soll. Die Wirkungsdauer dieser Lösungen ist nur kurz, so dass in schweren Fällen eine extrarenale Dialyse angeschlossen werden sollte (102).

Auf die Therapie der Azidose soll im folgenden Kapitel näher eingegangen werden.

Um den endogenen Proteinabbau einzuschränken, ist eine kalorienreiche Ernährung in Form von Fett und Kohlehydraten erforderlich. Wenn eine orale Nahrungszufuhr nicht möglich ist, müssen die nötigen Kalorien auf parenteralem Wege zugeführt werden. Die Verabreichung anaboler Hormone soll dem Gewebsabbau ebenfalls einzudämmen vermögen (149).

Physiologie des Säure-Basengleichgewichts - metabolische Azidose.

Nach BLOOMFELD versteht man unter Säuren Stoffe, die in wässriger Lösung Protonen (H^+) abgeben, unter Basen Stoffe, die in wässriger Lösung Protonen aufnehmen können:



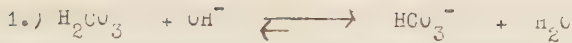
Eine konstante H^+ -Ionenkonzentration wird vom Körper in besonders sorgfältiger Weise aufrechterhalten. Zusammen mit der Lunge bildet die Niere zur Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Gleichgewichts eine funktionelle Einheit. Nur unter besonderen Bedingungen können auch der Magen-Darm-trakt und die Haut an dieser Regulation beteiligt sein. Während die Lunge das Organ der CO_2 -Ausscheidung ist, wird die Niere ihrer Aufgabe der Basenkonservierung auf verschiedene Weisen gerecht: durch fast vollständige Rückresorption des durch die Glomerula filtrierten Bikarbonates (ca. 400 mg $NaHCO_3$ /die), durch tubulären Austausch von H^+ gegen Na^+ -Ionen, durch Ammoniak-Synthese aus Glutaminsäure und Ausscheidung von NH_4^+ -Ionen (102).

Das physiologische pH der Körperflüssigkeiten beträgt 7,4; unter besonderen Bedingungen kann es sich zwischen 7,0 und 7,8 bewegen. Jedoch sind Werte darunter und darüber für längere Zeit nicht mit dem Leben vereinbar. (99).

Die Stabilisierung des azido-basischen Gleichgewichtes wird neben der Wirkung der geschilderten Organsysteme durch die Puffersysteme bewirkt.

Da das Bikarbonat-Kohlensäure-Puffersystem quantitativ und durch seine Variabilität durch Atmung und Nierenausscheidung besonders wichtig ist, und da es der klinischen Untersuchung leicht zugänglich ist, soll sein Wirkungsmechanismus kurz erläutert werden:

Pufferlösungen sind Gemische von schwachen Säuren und deren Alkalisalzen oder Gemische schwacher Basen mit ihren Mineralsalzen. Ihr pH können sie bei Hinzufügen kleiner Mengen von Säuren oder Basen und bei Verdünnung konstant halten.



Nach HENDERSON und HASSELBLADON ist die Aufrechterhaltung eines bestimmten pH vom Verhältnis der Konzentration des Alkalisalzes zur Konzentration der Säure abhängig:

$$4.) \quad \text{pH} = \text{pK} + \frac{\text{NaHCO}_3}{\text{H}_2\text{CO}_3}$$

Die Konzentration an Bikarbonat in der Extrazellulärflüssigkeit beträgt 27mVal/l, während nur 1,35mVal/l an freier Kohlensäure vorliegen.

$$5.) \quad 7,4 = 6,1 + \log \frac{27}{1,35}$$

Für das Bikarbonat-Puffersystem beträgt das Verhältnis von $\text{NaHCO}_3 / \text{H}_2\text{CO}_3 = 20 : 1$. Dieses Verhältnis sucht der Organismus zur Stabilisierung des pH stets aufrecht zu erhalten. Werden z.B. auf Grund einer Stoffwechselstörung vermehrt saure Produkte freigesetzt, so wird das Gleichgewicht in Gleichung 2.) nach dem Massenwirkungsgesetz zugunsten der freien Kohlensäure verschoben. Da im Blut die freie Kohlensäure mit ihrem Anhydrid CO_2 im Gleichgewicht steht (das durch die Kohlensäureanhydrase beeinflusst wird), kann der Organismus kompensatorisch vermehrt CO_2 durch die Lungen eliminieren und auf diese Weise das Verhältnis 20 : 1 wiederherstellen.

Stoffwechselvorgänge beeinflussen gewöhnlich die Bikarbonatfraktion, respiratorische Vorgänge den Kohlensäuregehalt (137).

Die Plasma- Bikarbonatkonzentration wird häufig als Alkalireserve bezeichnet.

Um bei Störungen des azido-basischen Gleichgewichtes eine genauere Aussage über das Ausmass und die Qualität der Störung machen zu können, benutzt man besser die Grössen des Standardbikarbonats und des kohlendioxyd-Partialdruckes ($p\text{CO}_2$). Unter dem Standardbikarbonat versteht man nach JØRGENSEN und ASTRUP den Bikarbonatgehalt des Plasmas unter Standardbedingungen (38°C , 40mmHg , vollständig oxygeniertes Hämoglobin). Die Normalwerte bewegen sich zwischen 19 und 24 mVal/l. Das Standardbikarbonat stellt einen massstab für metabolische Störungen dar, während die Grösse des CO_2 - Partialdruckes ($p\text{CO}_2$) allein der Charakterisierung einer respiratorischen Störung dient. Beim Gesunden liegen die Normalwerte für das $p\text{CO}_2$ bei 34 - 46 mmHg (138).

Weitere Schlüsse auf das Ausmass einer metabolischen Störung lassen sich aus den Begriffen der Pufferbasen und des Basenüberschusses ziehen.

Unter Pufferbasen (SINGER und HASTINGS) versteht man die Summe aller Pufferanionen einschliesslich des Hämoglobinanions in mVal/l Blut, beim Gesunden 46 - 52 mVal/l (146). Der Basenüberschuss ist definiert als Menge an titrierbarer Base bzw. Säure (= neg. Basenüberschuss) in mVal/l, wenn das Blut bei 38°C und einem $p\text{CO}_2$ von 40 mmHg auf $\text{pH} = 7,4$ titriert wird.

Die Normalwerte liegen in einem Bereich von -2,3 bis +2,3 mVal/l (148).

Über die messung dieser Grössen wird in dieser Arbeit an anderer Stelle berichtet (S.38). Mit Hilfe ihrer Bestimmung lässt sich relativ leicht die genaue Diagnose einer Störung des azidobasischen Gleichgewichtes stellen.

Wird das physiologische pH von 7,4 überschritten bzw. unterschritten, so spricht man von einer Alkalose bzw. Azidose. Unter einer Azidose versteht man nach ASTRUP den Zustand der Säureanreicherung und/ oder Basenverminderung im Organismus, unter einer Alkalose eine Säureverarmung und/ oder Basenanreicherung des Organismus (138).

Störungen des Säure-Basengleichgewichtes dieser Art bewirken in charakteristischer Weise eine Verschiebung des Gleichgewichtes in der Kohlensäure-Dissoziationsgleichung.

Neben diesen primären, unkompensierten Veränderungen des pH-Wertes, treten sekundäre, den primären Störungen entgegengerichtete Veränderungen auf, wie Änderung der Lungenbelüftung (Hyper- bzw. Hypoventilation) und der Nierenfunktion (Basenretention bzw. Basenverminderung). Man spricht in solchen Fällen von kompensierten Alkalosen bzw. Azidosen. Der pH-Wert zeigt hierbei keine wesentlichen Änderungen.

In dieser Arbeit wird nur auf die Stoffwechselstörung der Azidose näher eingegangen.

Eine Azidose kann respiratorisch oder metabolisch bedingt sein.

Die respiratorische Azidose stellt einen Zustand mit primärer Erhöhung des pCO_2 dar. Als Ursache kommen dafür alle Erkrankungen der Lunge in Betracht, die die Abgabe von CO_2 behindern (z.B. Emphysem). Eine kompensatorische Gegenregulation des Körpers besteht in der Erhöhung des Standardbikarbonats. Nur so kann das Verhältnis Bikarbonat/ Kohlensäure = 20 : 1 wiederhergestellt und ein physiologisches pH erhalten werden.

Eine klinisch weit wichtigere Störung stellt die metabolische Azidose dar. Sie kann auf verschiedene Weise zustande kommen: durch erheblich vermehrte Bildung von sauren Stoffwechselprodukten (Ketoazidose bei Diabetes mellitus), durch Basenverluste (z.B. bei schweren Diarrhöen) und durch verminderte Ausscheidung der im Stoffwechsel anfallenden Säuren (bei Niereninsuffizienz). Auf alle diese Störungen reagiert der Organismus mit Kompensationsvorgängen. Diese sind von der auslösenden Ursache unabhängig und daher im Wesentlichen einheitlich.

Durch die Vermehrung von sauren Stoffwechselprodukten im Blut wird das Dissoziationsgleichgewicht der Kohlensäure zugunsten der freien Kohlensäure verschoben, während der Bikarbonatgehalt der Extrazellulärflüssigkeit sinkt. Um das Verhältnis von Bikarbonat zu Kohlensäure von 20 : 1 und damit ein physiologisches pH zu erhalten, wird vermehrt Kohlensäure als CO_2 durch die Lungen eliminiert. Die Ausscheidung grosser Mengen von CO_2 manifestiert sich klinisch als grosse Kussmaulsche Atmung. Das Verhältnis Bikarbonat/Kohlensäure von 20 : 1 bleibt damit annähernd erhalten.

Von einer vollständig kompensierten metabolischen Azidose spricht man, wenn durch diese Vorgänge im Organismus das physiologische pH aufrecht erhalten werden kann, während bei der teilweise kompensierten metabolischen Azidose ein normales pH nicht mehr erreicht wird.

Eine Azidose zieht stets mannigfache Störungen des Gesamtstoffwechsels nach sich. Da sie eine empfindliche Störung der Homöostase darstellt, beeinträchtigt sie wahrscheinlich die Funktion bestimmter extra- und intrazellulärer Enzymsysteme, deren Wirkung an ein optimales pH gebunden ist.

Durch Störungen der Zellmembran wird die Konzentrationsdifferenz der verschiedenen Ionen zwischen Extra- und Intrazellulärraum weitgehend aufgehoben. Die Hyperkaliämie und Hyperphosphatämie, häufige Begleiterscheinungen der Azidose, sind somit als Ausdruck einer Zellschädigung anzusehen.

Obwohl eine komplette Korrektur der Azidose nur möglich ist, wenn Kompensations- und Regulationssysteme des Organismus intakt sind, kann doch eine Neutralisation der akkumulierten Säuremenge bei einer Überforderung dieser Systeme wesentlich dazu beitragen, ein normales pH wiederherzustellen.

Die herkömmliche Therapie der Azidose besteht neben der Behandlung der Grundkrankheit in einer Zufuhr von alkalisierenden Substanzen. Man benützt dazu Natriumbikarbonat oder die Alkalisalze organischer Säuren wie Natriumlaktat und -citrat.

Die Salze organischer Säuren haben nur eine geringe Pufferkapazität und müssen nach ihrer Resorption erst im Stoffwechsel abgebaut werden, um eine alkalisierende Wirkung zu entfalten. Eine rasche Korrektur der Azidose ist damit also nicht zu erreichen.

Natriumbikarbonat wirkt schwach alkalisierend. Um seine volle Wirkung zu entfalten, muss die vermehrt freigesetzte Kohlensäure als CO_2 durch die Lungen abgeatmet werden, was bei einer gleichzeitig bestehenden respiratorischen Insuffizienz häufig nicht möglich ist. Da die Erniedrigung des Bikarbonatspiegels bei der metabolischen Azidose einen Kompensationsvorgang des Organismus darstellt, ist

es fraglich, in wie weit man diesen durch Bikarbonatinfusionen stören soll. Der Erfolg besteht meist nur in einer unerwünschten Anreicherung an Natrium (90, 102).

Eine natrium-freie Verbindung, die in vivo als H^+ -Ionen-Akzeptor wirkt, wäre zur Behandlung der Azidose das Mittel der Wahl.

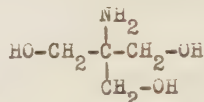
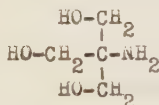
Solch ein Mittel sollte beständig und in den Körperflüssigkeiten löslich sein, es sollte eine geringe Toxizität besitzen und sollte rasch ausgeschieden werden.

Diesen Bedingungen entspricht weitgehend Tris(hydroxymethyl)-aminomethan.

11. Tris(hydroxymethyl)-aminomethan

1. Physikalisch- chemische Eigenschaften von Tris.

Tris ist ein Amin-Puffer, für den es zwei verschiedene Schreibweisen gibt (3) :

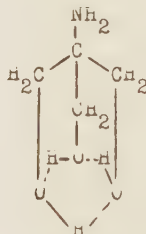


Tris(hydroxy-methyl)-
aminomethan

2-Amino-2- hydroxy-methyl-
1-3-propandiol

In der amerikanischen Literatur wird meist für den Tris-puffer die Abkürzung THAM gebraucht. Weitere Bezeichnungen (z.B. Firmennamen) sind: Trisamine, Trisamino, Talatrol, Trizma, Tromethane.

Die Strukturformel des Tris hat BENESCH (4) wie folgt angegeben:



Sie zeigt die undissoziierte Form mit intramolekularen n-Brücken. Wie alle Trihydroxy-Verbindungen der Amino-alkyl-alkohole bildet Tris intramolekulare n-Brücken aus. Es bildet deshalb keine Mikroemulsionen wie andere Amino-alkyl-alkohole mit intermolekularen n-Brücken. Es verhält sich wie das leicht diffundierende Ammoniumion und neigt nicht zur Micellbildung an Grenzflächen, weshalb es in die Zelle eindringen kann (5).

Tris ist eine weisse kristalline Substanz vom Molekulargewicht 121,136, die im Gegensatz zu anderen Aminen leicht und billig rein dargestellt und rein erhalten werden kann. Deshalb ist es auch zur Anwendung als azidimetrischer Standard in wässriger und nicht wässriger Lösung gut geeignet (2,3,6b).

Seine Kristallstruktur wurde von E.W. LUND angegeben (14). Als feste Substanz ist Tris bis zu 12 Jahre unverändert aufbewahrt worden. Es ist nur begrenzt hitzebeständig (bis 110°C), bei Raumtemperatur aber lange haltbar (2, 3, 12).

Bei gewöhnlicher Luftfeuchtigkeit ist es nicht hygroskopisch. Der kritische Feuchtigkeitspunkt liegt für 25°C bei über 90% relativer Feuchte. Durch Erhitzen auf 100°C kann Tris getrocknet werden (3).

In Wasser ist Tris löslich, in anderen Lösungsmitteln bis zu einem gewissen Grade. Wässrige Lösungen von Tris können bei Raumtemperatur und unter Luftabschluss mehr als 3 Monate aufbewahrt werden. Luftabschluss ist nötig, da sonst Verunreinigungen durch CO₂-Absorption aus der Luft auftreten, die zu Fehlern im Gebrauch als Puffer und als azidimetrischer Standard führen (2, 13). In wässriger Lösung reagiert Tris als schwache Base und nimmt Protonen auf:



Die Dissoziationskonstanten für Tris sind bei Temperaturen von 0-60°C gemessen worden (9,10,75). Bei 25°C beträgt die Dissoziationskonstante $1,202 \times 10^{-6}$ (3,11,77,78).

Der pK-Wert beträgt bei 37°C 7,82; bei 25°C 8,08. Bei pH = 7,4 sind 70 % der Verbindung dissoziiert (1,6,88).

Der Wirkungsbereich des Puffers liegt bei pH= 8,08 ± 1, also ca. 7-8-9.

Der wichtigste Faktor, von dem temperaturbedingte pH-Änderungen abhängen, ist der Temperaturkoeffizient, der wiederum von der Grösse der Dissoziationswärme abhängt. Temperaturkoeffizient und Dissoziationswärme sind für Tris bei Temperaturen von 0-50°C genau bestimmt worden (2, 10, 75). bei 25°C beträgt der Temperaturkoeffizient für Tris -0,029 (3), die Dissoziationswärme für Tris 11,38 kcal/mol (2).

Mit Calcium bildet Tris keinen Niederschlag. Mit Ag-, Al-, Cu(II) Zn(II)-, Ni(II)- Ionen bildet es Komplexe. Der Tris- Ag- Komplex wird zur titrimetrischen Bestimmung von Sulfhydrylgruppen in Proteinen benutzt (2, 69, 70, 71, 90).

Chelatbildungskonstanten von Aluminium, Kupfer und Zink mit Tris bei 25°C:

	$\log K_1$	$\log K_2$
Aluminium (III)	11,76	6,90
Kupfer (II)	8,59	6,23
Zink (II)	5,66	5,31
	(5,69)	(5,23)

Es sind quantitative Bestimmungsmethoden für Tris in Blut und Urin ausgearbeitet worden (7, 8).

Da Tris sehr stabil und haltbar ist, wurde es in einer Reihe von Versuchen in vitro als Titrationsmittel benützt (80-87). MAHLER jedoch konnte zeigen, dass Tris bei mehreren enzymatischen Reaktionen nicht als chemisch inert betrachtet werden darf (80). Wie schon erwähnt, bildet es Komplexe mit Metallionen. Ähnliche Reaktionen könnten in vivo innerhalb der Zelle stattfinden. Andererseits können in vivo erhebliche Mengen von Tris gegeben werden, ohne dass toxische Effekte oder Nebenwirkungen beobachtet wurden (90).

2. Pharmakologische Eigenschaften.

a.) Verteilung im Organismus

Wird Tris in die Blutbahn gebracht, so verteilt es sich im Extrazellulärraum, dringt aber auch in die Zelle ein. Nach 5-6 Stunden wird ein Konzentrationsausgleich zwischen Extra- und Intrazellulärraum erreicht. Wie von GOLDBERG angegeben, wird diese relativ geringe Ausgleichsgeschwindigkeit nicht durch eine Bindung von Tris an Protein verursacht, sondern vielmehr durch seine hydrophilen Eigenschaften und seine geringe Lipoidlöslichkeit (60, 49, 23, 88, 89).

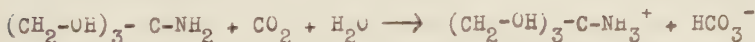
Ein grosser Teil der Trispufferwirkung findet innerhalb der Zellen statt, wo das physiologische pH 7,08 beträgt, die H^+ -Ionenkonzentration also doppelt so hoch wie im Extrazellulärraum ist (60). Bei einem pH von 7,4 im Extrazellulärraum liegen ca. 30% des Puffers

in undissoziierter Form vor. Nur dieser undissoziierte Anteil kann in die Zellen eindringen (23, 49). Bei einem höheren pH dissoziiert ein geringerer Teil des Tris. Dadurch vermag vermehrt Tris in die Zellen einzudringen. Das gleiche Phänomen wird bei konstantem pH, jedoch höherer Triskonzentration beobachtet. Da zusammen mit dem Tris Wasser in die Zellen diffundiert, kommt es zu einer Zellvergrößerung. Dabei soll die Zellmembran weder verändert noch zerstört werden, da sich Tris auf Grund seiner intramolekularen H-Brücken wie das leicht diffundierende Ammoniumion verhält (5, 49).

b.) Ausscheidung

Wie Tierexperimente zeigen, wird Tris durch die glomeruläre Filtrationsleistung der Nieren ausgeschieden. Wird ein Plasmaspiegel von 15 mVal/l überschritten, so wird es zusätzlich tubulär sezerniert (19, 25).

In der ersten Stunde nach einer einmaligen Injektion wurden 25 - 35% (19, 41) im Urin wiedergefunden. Innerhalb der nächsten 10 Stunden wurden 20%, innerhalb von 72 Stunden 60% ausgeschieden (41). Nach 3 Tagen waren bis zu 93% des zugeführten Tris ausgeschieden. (19). Es ist wahrscheinlich, dass 70 - 75% des im Urin gefundenen Tris als nicht resorbierbares Kation vorlag, also dissoziiert war, und mit äquivalenten Mengen von Cl^- und HCO_3^- ausgeschieden wurde. Im Organismus, wo bei pH= 7,4 70 % von Tris ionisiert sind, läuft folgende Reaktion ab (25, 62, 103):



Es kam zu einer Alkalisierung des Urins (33, 37, 39, 41). LILJE und ROBERTS verabreichten Tris dem Kaninchen und fanden schon nach 7 Stunden 66 % im Urin wieder. Wurde eine Trislösung benutzt, die mit HCl auf pH= 5,5 titriert war, so fand man nach 7 Stunden 71 % des verabreichten Tris wieder.

Diese Ergebnisse zeigen, dass Tris in ionisierter Form schneller ausgeschieden wird. Da Tris in saurem Milieu in vermehrtem Umfang ionisiert, kommt es auch bei der Korrektur der Azidose durch Tris zu einer rascheren renalen Tris-Ausscheidung, vorausgesetzt, dass

die Nierenfunktion intakt ist (8).

Mit Hilfe von C^{14} -markiertem Tris konnte nachgewiesen werden, dass kein Tris zu CO_2 abgebaut und durch die Lungen abgeatmet wurde (23).

Ein Teil des länger als 3 Stunden im Organismus zurückgehaltenen Tris-Puffers wird chemisch umgewandelt. Dabei wird wahrscheinlich Hydroxy-methyl-serin über die Oxydation einer Hydroxy-methyl-zur Carboxyl-Gruppe durch die Leber-alkohol-dehydrogenase gebildet (1, 52, 76).

Chromatographische Untersuchungen von Urinproben 3 und 24 Stunden nach einer Trisgabe ergaben, dass sich nach 24 Stunden Stoffwechselprodukte im Urin befanden, deren Zusammensetzung noch nicht aufgeklärt werden konnte (90).

c.) Toxizität

Tris ist nur in geringem Masse toxisch. Wahrscheinlich wird seine Toxizität durch die Bindung saurer Stoffe im Organismus bewirkt. Ein Teil seiner Giftwirkungen lässt sich dadurch erklären, dass das pH einer blutisotonen 0,3m Trislösung 10,4 beträgt. So führt die intracutane Injektion von Tris zu starker Reizung, u.U. zur Nekrose der Haut. Die histologische Untersuchung der inneren Organe nach einer Trisgabe zeigte ausser Schädigungen durch Sekundärinfektionen keine pathologischen Befunde. Von mehreren Autoren wurden Vasospasmen der kleinen Venen beschrieben (33, 50, 93).

Bei Mäusen tritt akute Vergiftung nach rascher (30 Sekunden) iV-Gabe von 55ml/kg K.G. einer 0,3 m Trislösung auf. Die Toxizität konnte weder durch vorherige Neutralisation mit HCl (auf pH= 7,4 und pH= 5,5) noch durch Zugabe von Glucose oder NaCl vermindert werden. Die Neutralisation mit HCl schien sogar seine Giftigkeit zu erhöhen. Die LD 50 bei rascher iV-Verabreichung betrug für die Maus 16,5 und 11,5 mmol/kg K.G.. Die maximale subchronisch (10 Tage lang über 5 Stunden) verabreichte, nicht letale Dosis betrug beim Kaninchen 75-90 ml/kg K.G. einer 0,3 m Trislösung. Vorherige Neutralisation mit HCl verminderte hier die Toxizität. Da sich nach 24 Stunden noch Tris im Organismus befindet, kann wiederholte Verabreichung

in kürzeren Abständen zu einer Kumulation und damit zu Vergiftungserscheinungen führen (50, 91).

Nach oraler Gabe von Tris ist die LD 50 bei Mäusen 6,1 g/kg K.G. bei der Ratte 6 g/kg K.G. (21).

BARHAM, BROWN und Mitarbeiter (37, 62, 94) berichten, dass Dosen von 3-5 mmol/kg K.G. über eine Periode von 30-60 Minuten verabreicht vom Menschen in allen Fällen gut vertragen wurden, sowohl bei CO₂-Retention wie auch bei O₂-Sättigung des Blutes.

Nach Dosen von 0,8 mmol/kg K.G. über 60 Minuten wurden Vergiftungserscheinungen beobachtet (vorübergehende ernste Hypoglykämie, Atmungsstörungen, Würgen, Erbrechen und RR- Abfall, der 24 Stunden bestehen blieb).

Andererseits wurde eine ähnliche Menge (8-10 mmol/kg K.G.) zusammen mit Elektrolyt- und Glucoseinfusionen einem Patienten mit Barbituratvergiftung über einen Zeitraum von 12 Stunden verabreicht; ausser einem lokalen Venospasmus auf der Infusionsseite wurden keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet. Auch künstliche Beatmung war nicht nötig (26).

Eine Hämolyse konnte bei der Verwendung einer 0,3m (= blutisotonen) Trislösung nicht beobachtet werden. Nicht einmal beim Stehenlassen von Erythrozyten in 300 mOsm Trislösung über eine Dauer von 3 Stunden kam es zur Hämolyse. Sie trat auf, wenn man Erythrozyten über Nacht in Trislösungen von pH=7,8 und pH=7,4 stehen liess, nicht jedoch in Lösungen von pH=7,0 und pH=6,6. Ebenfalls kam leichte Hämolyse zustande, wenn man 1 Volumeneinheit 0,3m Trislösung (mit HCl auf pH=7,4 titriert) zu 10 Volumeneinheiten menschlichen Blutes fügte, da auf pH=7,4, titriertes 0,3m Tris dem Blut gegenüber hypertonisch ist (49, 63).

Nach der Applikation hypertotonischer Trislösungen wurde bei Diabetikern eine Nierenschädigung gefunden (59). Ausserdem wurde ein vermehrter Untergang von Erythrozyten beobachtet (49). In der Zelle bewirkt Tris Elektrolytverschiebungen, wahrscheinlich indem es den intrazellulären pH- Wert verändert (49).

So konnte bei rascher Gabe grosser Trismengen das Auftreten einer Hyperkaliämie beobachtet werden. Sie kommt wahrscheinlich dadurch zustande, dass im Zuge des raschen Eindringens von Tris in die Zelle K^+ - Ionen aus der Zelle austreten (61, 105).

3. Der Einfluss von Tris auf die physiologischen Funktionen

a.) Säure-Basen-Gleichgewicht und Atmung

Die bedeutsamste Veränderung, die Tris im Organismus hervorruft, ist eine Änderung des pH der Körperflüssigkeiten und des Standardbikarbonats. Sein Verhalten im Blut kann man aus seinen Eigenschaften als schwache Base ohne chemische Nebenwirkungen und aus den Eigenschaften des Blutes herleiten.

Wie in vitro und in vivo gezeigt werden konnte, kann Tris eine Blut-pH-Erhöhung verursachen.

In vitro bewirkte die Zugabe von 4 % Tris zu normalem Blut einen merklichen pH-Anstieg (16). Die Pufferkapazität des Blutes kann durch Tris erheblich erhöht werden. So führt Zugabe von 170mVal Tris pro Liter Blut zu einer Verdoppelung der Blutpufferkapazität. Um zu saures Blut auf physiologisches pH von 7,38 zu titrieren, braucht man folgende Menge Tris (bei pH=7,38 sind ca. 74 % des Puffers dissoziiert) (63):

$$\text{Tris in mVal} = \frac{\text{Basenüberschuss (in der Azidose negativ)}}{0,74}$$

Wie Versuche am Menschen und am Tier ergaben, wird das Blut-pH des gesunden, nicht anästhesierten Organismus durch i.v. Trisgaben (0,3 - 0,5 g/kg K.G.) nur geringfügig, nicht signifikant, oder überhaupt nicht verändert. Es tritt hingegen eine signifikante Erhöhung der Alkalireserve (um ca. 20 %) auf, welche dadurch zustande kommt, dass vermehrt CO_2 retiniert wird (18, 37). Tris verursacht im Blut eine Verschiebung des Verhältnisses H_2CO_3/HCO_3^- zugunsten des Bikarbonats, die zu einer kompensatorisch vermehrten CO_2 - Retention führen muss. Beim gesunden Organismus kommt es deshalb zu alveolärer Hypoventilation (bis zur Hälfte der Norm), das Atemminutenvolumen sinkt (um ca. 35 %), die CO_2 - Ausscheidung durch

die Lungen nimmt ab, während die Elektrolyte im Blut nur wenig verändert sind. Der ausgeschiedene Harn reagiert stark alkalisch (37, 107, 108).

Steht im Blut nicht in genügendem Masse H_2CO_3 zur Verfügung, wenn z.B. die Retention von CO_2 durch künstliche Beatmung verhindert wird, so steigt das Blut-pH beim Menschen wie auch beim Tier rapid an (15).

Die intraperitoneale Injektion von Tris (1,2 g/kg K.G.) liess bei der gesunden Ratte den pH von 0,87 auf 0,62 fallen (17).

Durch Versuche mit elektrischer Reizung des Atemzentrums der Ratte konnte wahrscheinlich gemacht werden, dass auf Grund der von Tris hervorgerufenen Alkalose das Atemzentrum empfindlicher gegenüber hemmenden Einflüssen reagiert (4b).

Einerseits begünstigt Tris eine CO_2 -Retention im Organismus, andererseits vermag es bei Hyperkapnie die Azidose und die damit verbundene Hyperventilation zu beheben. Wie Experimente an gesunden Versuchspersonen ergaben, trat bei der Atmung von 2,3 - 5 % CO_2 eine Hyperventilation und Azidose auf. Durch Trisinfusionen (48-56 mg/kg K.G./min.) konnte man diesen Veränderungen vorbeugen oder sie rückgängig machen. Das Atemminutenvolumen fiel auf oder sogar unter die Normalwerte und stieg erst nach Infusionsstop wieder an. Auch die O_2 -Sättigung des Blutes nahm ab. pro mol verabreichten Tris wurde ein halbes mol CO_2 retiniert. im Blut wurde ein Anstieg des Bikarbonatgehaltes und ein leichter Anstieg des arteriellen pH beobachtet (29, 54, 62, 109).

Wurden die Versuchspersonen während der Dauer des Versuches künstlich beatmet, so stieg das Blut-pH rasch und deutlich an, die arterielle O_2 -Sättigung des Blutes blieb normal (54).

Es dürfte ein Zusammenhang zwischen Verschiebungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes und der Giftigkeit von O_2 bei hohen Drucken bestehen. Sie kann durch Puffer wesentlich vermindert werden. Die Injektion von 1 ml 0,3M Tris oder 1,5 g/kg K.G. einer 10 % Lösung konnte das Auftreten der Vergiftungserscheinungen (Krämpfe) bei Mäusen und Ratten, die hohen O_2 -Drucken ausgesetzt wurden, signifikant verzögern und

die Toxizität vermindern. Lungenschädigungen fehlten ganz oder waren viel weniger ausgeprägt als bei unbehandelten Kontrolltieren; die Mortalitätsrate war weit geringer (14 % anstatt 38 % bei unbehandelten Tieren) (64, 72, 100, 101).

b.) Herz und Kreislauf

Eine metabolische oder eine hyperkapnische Azidose wird stets mit verminderter Kontraktionskraft und verminderter Ansprechbarkeit des Herzmuskels auf Arterienol-Injektionen einhergehen. Eine Korrektur der Azidose durch Tris kann diese Veränderungen verhindern (48, 122).

An Munden wurde experimentell eine hyperkapnie herbeigeführt. Durch einen Tubus wurden ihnen O_2 zugeführt, das während des Versuches gebildete CO_2 konnten sie jedoch nicht abatmen. Die Folge war ein Anstieg des CO_2 -Druckes im Blut und Liquor. Das Verhältnis H_2CO_3/HCO_3^- verschob sich. Es kam zur hyperkapnischen Azidose, welche zu einer pulmonalen Hypertension führte.

Weiterhin wurde ein Anstieg der Plasma-Katecholamine beobachtet (Noradrenalin auf 20γ , Adrenalin auf $30\gamma/l$), die jedoch in der Azidose nur einen begrenzten, vorübergehenden Effekt auf die kardiovaskuläre Homöostase haben (Blut- und Liquordruckanstieg). Wurde über die Dauer der Apnoe Tris infundiert, so traten alle diese Veränderungen nicht in Erscheinung. Das Verhältnis H_2CO_3/HCO_3^- im Blut und damit das Säure-Basen-Gleichgewicht blieb erhalten, die Azidose wurde korrigiert. Demzufolge trat keine pulmonale Hypertension auf. 18 - 28 % des während des Versuches gebildeten CO_2 wurden im Urin als Trisbikarbonat wiedergefunden. Der Plasma-Katecholaminspiegel blieb normal, Blut- und Liquordruck blieben niedrig (28, 34, 35, 38, 39, 44, 113, 114).

Ganz ähnliche Ergebnisse wurden auch am Menschen während kurzer Perioden von Sauerstoffzufuhr ohne Atmung gefunden, wie sie bei der Bronchoskopie zur Anwendung kommt (53).

CLARK berichtet, dass Tris bei Munden mit experimentell verursachtem Kammerflimmern die Entwicklung einer Azidose verzögerte und die Defibrillation erleichterte. Er empfiehlt Tris zur klinischen

Behandlung des Herzstillstandes, da es der Entwicklung einer Azidose entgegenwirkt und eine optimale Wirksamkeit von Kreislaufmitteln ermöglicht (110).

Bei totaler Behinderung des Blutrückflusses ins rechte Herz konnte Tris im Tierversuch die Entstehung einer Azidose in Normo- und Hypothermie verhindern. Es wurde eine längere Periode der totalen Einflusshinderung nach einer Behandlung mit Tris vertragen, wobei die Myokardaktivität vollständig wiederhergestellt wurde (111, 112).

c.) Sympathoadrenales System

Tris dämpft die Stimulation des sympathoadrenalen Systems während der hyperkapnischen Azidose und ermöglicht eine optimale Wirksamkeit der Katecholamine, indem es das Blut-pH normalisiert (38, 116, 117, 118).

Nach einer Korrektur der Azidose durch Tris fiel beim hyperkapnischen Hund die Katecholaminkonzentration in den Adrenalvenen auf Normalwerte (66, 119).

d.) Nierenfunktion und Elektrolythaushalt

Bereits therapeutisch übliche Dosen von Tris bewirken eine osmotische Diurese. Im Tierversuch wurde nach einer Trisinjektion ein Anstieg der Diurese auf das 5-fache beobachtet.

Beim experimentellen Entblutungsschock konnte durch Tris die auftretende Anurie durchbrochen werden.

Man nimmt auch eine direkte Wirkung des Puffers auf die Nierenfunktion an, indem er in die Tubuluszelle eindringen und dort in den H^+ - Na^+ - Austauschmechanismus eingreifen soll (19, 30, 46, 61, 103, 104).

BEHMAN und TAHAIL und Mitarbeiter (94, 120) untersuchten die Wirkung von Trisgaben auf die menschliche Niere. Sie beobachteten einen erheblichen Anstieg der Na^+ -, K^+ -, und Cl^- - Ausscheidung, ausserdem vermehrte HCO_3^- -Reabsorption und -Exkretion. Die endogene Kreatinin-clearance blieb unverändert.

Die vermehrte Elektrolyt- und Wasserausscheidung und die alkalisierende Wirkung von Tris scheinen die Barbituratclearance zu

erhöhen (z.B. bei Barbituratvergiftung) (26). Ebenso vermehrt Tris die Salicylatausscheidung durch die Niere. Es dürfte deshalb zur Behandlung der Salicylatvergiftung auch beim Menschen geeignet sein (31, 42, 73).

18 mmol einer 0,3M Trislösung pro kg A.G. führten beim Hund zu einem Abfall der Plasma- Na^+ - und Cl^- - Konzentrationen, während der K^+ - Spiegel unverändert blieb. Die gesamte osmolale Konzentration des Plasmas blieb jedoch auf Grund einer Zunahme von HCO_3^- und der Zufuhr von ionisiertem Tris konstant. Da im Vergleich zum Plasmaspiegelabfall weit grössere Mengen von Na^+ und Cl^- ausgeschieden wurden, liegt die Vermutung nahe, dass beträchtliche Mengen dieser Elektrolyte aus dem Gewebe in den Extrazellulärraum strömten. Eine hohe K^+ - Ausscheidung bei gleichbleibender Plasma- K^+ - Konzentration zeigt, dass ein hoher K^+ - Austritt aus dem Zellinnern stattfinden muss (34, 103).

Einige Autoren beschreiben einen erheblichen Anstieg der Plasma- K^+ - Konzentration nach der Infusion grösserer Mengen von Tris, nach sehr rascher Infusion oder nach Trisinfusionen und gleichzeitiger Ligatur der Ureteren. Es ist deshalb ausserordentlich wichtig, bei der Behandlung mit Tris auf eine intakte Nierenfunktion zu achten. Die Infusion sollte langsam und unter ständiger Kontrolle der Urinmenge und der Plasma- K^+ - Konzentration vorgenommen werden (61, 105).

Hohe Dosen von Tris, in kurzer Zeit infundiert, können einen Abfall des Serum-phosphat-Spiegels zusammen mit einer verminderten Phosphatausscheidung im Urin hervorrufen. Ursache dafür ist wahrscheinlich ein vermehrter Eintritt von Phosphat in die Zellen (47, 120).

e.) Blutzuckerspiegel

Hohe Dosen von Tris (im Extremfall 500 mg=4 mmol/kg A.G. innerhalb einer Stunde gegeben) verursachen eine erhebliche Hypoglykämie begleitet von einem Abfall des Serumphosphatspiegels. Eine direkte Relation zwischen der verabreichten Trismenge und dem Blutzuckerabfall besteht dabei nicht (47, 50, 62, 120).

An mehreren diabetischen Hunden wurde gezeigt, dass Tris den Blut- und Urin-zuckerspiegel erheblich zu senken vermag. Dabei war eine

Tris-HCl- Lösung vom $\text{pH}=7,4$ weniger wirksam als freies Tris. Über welchen Mechanismus Tris daselbst wirkt, ist noch weitgehend ungeklärt. Man nimmt jedoch an, dass es die Insulinempfindlichkeit, die Glukoseutilisation und die tubuläre Glukoserückresorption steigert (30, 32, 36, 47, 68, 121).

f.) Gastrointestinaltrakt

Oral verabreicht können nur hohe Dosen von Tris eine Urinalkalisierung und eine starke Erhöhung der Pufferkapazität der Körperflüssigkeiten verursachen (200-500 mg/kg K.G.). In so hohen Dosen kann es durch sein hohes pH Diarrhöen hervorrufen. Wird die Trislösung jedoch auf $\text{pH}=8,0-8,5$ eingestellt, so behält sie noch einen beträchtlichen Teil ihrer Pufferkapazität und wird im Gastrointestinaltrakt ohne jegliche unerwünschten Nebenwirkungen gut vertragen (90).

g.) Weitere Effekte

Tris scheint eine vermehrte Bindung von Thyroxin und Trijodthyronin an Plasmaproteine zu verursachen und die Verteilung dieser Hormone zwischen den verschiedenen Proteinen zu beeinflussen, indem es das Blut-pH und- pCO_2 verändert (92).

An Versuchen mit Mäusen wurde gezeigt, dass Tris eine bedeutende Schutzwirkung gegenüber einer Strahlenletaldosis (700r) ausübt. Ob diese Schutzwirkung durch seine Eigenschaften als H^+ - Akzeptor oder durch seine Eigenschaft der Chelatbildung verursacht wird, ist noch ungeklärt (90).

4. Klinische Anwendung

a.) Form der Verabreichung und Dosierung

Obwohl Tris nur vorsichtig intravenös infundiert werden darf, ist dies die einzig wirksame Art der Trisapplikation zur schnellen und stöchiometrischen Titration von nichtflüchtigen Säuren. Denn die Schleimhaut des Intestinaltraktes gestattet vorzugsweise die Absorption der nicht ionisierten Form (95). Wenn Tris oral gegeben wird, ionisiert es aufgrund des Säuregehalts des Magens in kürzester Zeit und kann dann nicht resorbiert werden. Orale Verabreichung von Tris kann nur dann eine schnelle und signifikante Korrektur einer Azidose bewirken, wenn es sehr konzentriert und in hohen Dosen (700 ml einer 10 % Lösung) über einen Magenschlauch gegeben wird. In solchen Mengen führt es jedoch zu erheblichen Diarrhöen (33). Wird Tris auf $p_H=8,0-8,5$ titriert, so werden 200-500 mg/kg K.G. gut vertragen.

Um eine akute respiratorische oder metabolische Azidose rasch zu korrigieren, muss Tris i.V. angewandt werden. Die zu applizierende Menge hängt dabei in erster Linie vom Grad der Azidose ab, der möglichst genau quantitativ bestimmt werden muss. Man verwendet dafür den Begriff des Basenüberschusses, dessen Grösse die Menge (in mVal) von gegenüber der Norm überschüssiger nichtflüchtiger Base angibt. Die zur Wiederherstellung des physiologischen p_H nötige Menge an Tris lässt sich folgendermassen berechnen:

$$1.) \quad \text{Tris (mVal)} = \text{Basenüberschuss (mVal)} \times 0,3 \times \text{kg K.G.}$$

Der Faktor 0,3 trägt dem Volumen des Extrazellulärflüssigkeitsraumes (ca. 20 % des K.G.) und der ionisierten Fraktion von Tris (bei $p_H=7,4$ ca. 70 %) Rechnung. Da man in den meisten Fällen eine 0,3m Lösung (36g/l), isosmotisch zu den Körperflüssigkeiten, verwendet, kann die Formel 1.) vereinfacht werden;

$$2.) \quad \text{Tris (ml)} = \text{Basenüberschuss} \times 0,3 \times \text{kg K.G.} \times 0,33$$

$$\text{Tris (ml)} = \text{Basenüberschuss} \times \text{kg K.G.}$$

Um den durch Tris verursachten Elektrolytverlust zu kompensieren, ist es angebracht, zugleich mit Tris Elektrolytlösungen zu geben (30 mmol NaCl und 5 mmol KCl auf 300 mmol Tris).

Gewöhnlich wird Tris über eine Dauer von mehreren Stunden infundiert.

Die übliche Geschwindigkeit beträgt hier 1,0-5,0 mmol/kg/St.

Da bei Kindern das gesamte Infusionsvolumen vermindert werden muss, benützt man besser Konzentrationen von 0,6- und 0,9 Mol/l.

Eine einmalig verabreichte Menge von Tris sollte 4,2 mmol oder 500 mg/kg K.G. nicht überschreiten. Beim anästhesierten Patienten, dessen Ventilation unter Kontrolle steht, kann man diese Dosis rasch innerhalb von 1-2 Minuten injizieren, beim wachen Patienten empfiehlt sich eine langsamere Verabreichung (15-30 Min., abhängig von der Gesamtdosis; die Geschwindigkeit soll 0,1 mmol oder 12 mg/kg K.G./min. nicht überschreiten). Diese Menge ist nicht das Maximum, das verwendet werden kann. Bis zu 10 mmol/kg K.G. konnten innerhalb von 12 Std. ohne erkennbaren Krankheitseffekt infundiert werden.

Grosse Vorsicht ist geboten, um Extravasation von Tris zu vermeiden, da es sonst zu Reizung, Schmerzen und möglicherweise sogar zu lokaler Gewebsnekrose kommen kann (90).

Von einigen Untersuchern (59, 71, 133) sind konzentriertere Trislösungen injiziert worden (bis zu 1,5 m=18 %), um die Verabreichung grosser Flüssigkeitsmengen zu umgehen. Man muss dabei aber immer bedenken, dass der Organismus ein empfindliches Osmometer ist, und dass langsam diffundierende hypertone Lösungen einen Austritt von Elektrolyten und Flüssigkeit aus dem Intrazellulärraum hervorrufen (90).

Es ist deshalb empfehlenswert, Tris nur als 0,3 m Lösung zu applizieren. Eine Ausnahme bilden nur die Therapie des Herzstillstandes und die Verwendung in der Pädiatrie. Da Tris durch die Nieren ausgeschieden wird, sollte es bei Patienten mit chronischen Nierenkrankheiten nur langsam unter ständiger Kontrolle der Urinmenge und des Plasma- K^+ -Spiegels verabreicht werden.

b.) Möglichkeiten des therapeutischen Einsatzes

Den Effekt der CO_2 - Bindung durch Tris und damit der Erhöhung des Standardbikarbonats und Abpufferung der H^+ - Ionen, sowohl extra- als auch intrazellulär, macht man sich bei der Behandlung der Azidose zunutze, bei der die Pufferkapazität des Blutes ganz erheblich vermindert sein kann. Die im Verlauf des akuten Nierenversagens rasch zunehmende Konzentration an H^+ - Ionen ist gewöhnlich vergesellschaftet

mit Elektrolytverschiebungen zwischen Extra- und Intrazellulärraum, wobei auch eine Verminderung der Membranpotentiale nachgewiesen werden konnte (154, 67). Die Folge ist ein vermindertes Herzminutenvolumen infolge herabgesetzter Ansprechbarkeit des Kreislaufsystems durch die in der Azidose vermehrt ausgeschütteten Katecholamine.

Letzte Folge ist eine enorme Hypoxidose des gesamten Organismus. Die Gabe von Tris kann die physiologische H^+ -Konzentration extra- und intrazellulär wiederherstellen und stabilisieren und damit den für die Wirkung der Enzymsysteme optimalen p_H -Wert herbeiführen.

Respiratorische Azidose

Akute nicht kompensierte Azidose

Seine Wirkungsweise und seine gute Verträglichkeit liessen Tris zur Behandlung der nicht kompensierten akuten respiratorischen Azidose des Menschen geeignet erscheinen. Ihr Auftreten bei akuter alveolärer Hypoventilation (meist hervorgerufen durch Markosezwischenfälle, Schädel-Hirntraumen, Schlafmittelvergiftungen, schwere CO_2 -Intoxikation) wurde erfolgreich durch Trisinfusion verhindert. Der arterielle CO_2 -Druck lag bei 50-55 mmHg, das arterielle p_H bei 7,27, die O_2 -Sättigung bei knapp 90 %. Verbunden mit gleichzeitiger künstlicher Beatmung korrigierte Tris die Azidose und förderte die CO_2 -Ausscheidung durch die Niere (6). Über entsprechende Ergebnisse wurde von mehreren Autoren berichtet (42, 50).

Als ähnlich wirkungsvoll wird Tris bei Perioden der O_2 -Zufuhr ohne Atmung während der Bronchoskopie angewandt. HOLM-DANL (125) beschreibt 10 Fälle, bei denen eine Bronchoskopie ausgeführt wurde. Die Applikation von Tris (0,53 ml/kg K.G./min. einer 0,33 M Lösung konnte in allen Fällen über eine Dauer von 6 min. die Entstehung einer Azidose verhindern und das arterielle Blut- p_H konstant erhalten. Es wurde gut vertragen, und keiner der Patienten klagte über Kopfschmerzen, wie sie sonst nach der Bronchoskopie aufgrund einer Steigerung des intrakraniellen Druckes als Folge der Hyperkapnie auftreten (53). Über ähnliche Ergebnisse berichtet ANDERSON (126).

Chronische respiratorische Azidose

Zur Behandlung der chronischen respiratorischen Azidose ist Tris nur in Verbindung mit künstlicher Beatmung geeignet, da die durch Tris hervorgerufene Atemdepression (in einem Fall sogar Atemstillstand) zu einer ungenügenden O_2 -Sättigung des Blutes führt. Es sollte nur angewendet werden, wenn die herkömmliche Therapie durch mechanische O_2 -beatmung nicht zum Ziele führt, d.h. wenn die Azidose mit einer Anhäufung nichtflüchtiger Säuren verbunden ist. Kombiniert mit mechanischer Beatmung bewirkt Tris einen Blut- p_H -anstieg. Urin- p_H und Urin- HCO_3^- -Ausscheidung steigen ebenfalls an (29, 33, 54, 58, 59, 127-131).

Auch bei kombiniert respiratorisch-metabolischer Azidose im Tierexperiment wurde gezeigt, dass Tris das physiologische Säure-Basen Gleichgewicht wiederherzustellen vermag (27).

Metabolische Azidose

Tris wurde bei metabolischen Azidosen verschiedener Genese angewandt. In allen Fällen gelang es, die Azidose zu beherrschen.

Azidose bei Diabetes mellitus

Durch Trisinfusionen konnte das Säure-Basen-Gleichgewicht im Organismus wiederhergestellt und die zelluläre Azidose im Coma diabeticum schneller behoben werden. Es konnte dabei auch eine Steigerung der Insulinempfindlichkeit beobachtet werden (56, 59, 132).

Für einen 60kg schweren Patienten wurden 100mVal Tris, zusammen mit 70mmol NaCl in 1000ml H_2O verabreicht, empfohlen, in schweren Fällen 300mg/kg K.G. einer 0,3mLösung (90).

Extrakorporale Blutzirkulation und Hypothermie

Der bei extrakorporaler Blutzirkulation (Operationen mit der Herz-Lungen-maschine) und Hypothermie fast immer auftretenden, mehr oder weniger stark ausgeprägten metabolischen Azidose kann durch Trisgabe entgegnet werden (6, 55, 136).

THOMPSON (133) berichtet über die Anwendung von Tris nach Herzoperationen an 30 Patienten. Ein Defizit an Pufferbasen wurde durch eine 0,6-0,9m Trislösung (100ml über eine Stunde) korrigiert. MOORE und

BERNHARD (134, 135) benutzten Tris zur Korrektur einer Azidose, die in Begleitung länger dauernder Perfusion in Hypothermie auftritt. Sie verabreichten 48 Patienten eine Standarddosis von 150mg/kg K.G. (1,4 mmol) als 1,5m Lösung. Sie unterstreichen die Notwendigkeit der Korrektur dieser Azidose. Als deren Ursache sehen sie die verringerte Resynthese von Milchsäure zu Glykogen als Folge der in der Hypothermie eingeschränkten Leberfunktion an.

Herzstillstand

CLARK (110) und LEE (139) konnten bei Patienten mit Herzstillstand und Kammerflimmern durch Trisapplikation die Defibrillation und ein Wiedereinsetzen der Herzaktivität erreichen. Über ähnliche günstige Ergebnisse liegen noch andere Berichte vor (99, 112).

Tris scheint also ein wirksames Mittel zu sein, um die metabolische Azidose bei Herzstillstand zu korrigieren. Sein systematischer Gebrauch ist deshalb in solchen Fällen gerechtfertigt. Es empfiehlt sich eine Initialdosis von 1ml/kg K.G. einer 0,5m Lösung zur Unterstützung anderer therapeutischer massnahmen (Herzmassage, künstliche Beatmung) (90).

Transfusion grosser Mengen von Blutkonserven

Im Tierexperiment führten plötzliche massive Blutungen und darauf folgende Citrat-Blut-Transfusionen (pH=6,4; 20-25mVal titrierbare Säure/l) oder Transfusionen von Blut-HCl-Mischungen (pH=6,8) in 50 % der Fälle zu Herzstillstand. Wurde dem Blut vor der Transfusion NaHCO_3 oder Tris zugefügt (10-12 mVal/500 ml Blut), so überlebten die Tiere. Tris wurde besser vertragen als NaHCO_3 (22, 43, 55).

Bei der Transfusion grösserer Mengen von heparinisiertem, 24 Stunden altem Blut konnte durch 400mg von 1,5mTrislösung /500 ml Blut ein normales Blut-pH erreicht werden. Eine metabolische Azidose kam nach der Transfusion nicht zur Entwicklung (135). MALM und Mitarbeiter (136) benutzten Tris, um Citratblut auf physiologisches pH zu titrieren und die metabolische Azidose während extrakorporaler Blutzirkulation an 50 Patienten zu korrigieren. Zu je 500 ml Citratblut wurden 25 mg Heparin, 20 mmol Tris und 6ml 10 % CaCl_2 -Lösung gegeben.

Schock

Ebenfalls gute Ergebnisse wurden bei der Behandlung der im Schock auftretenden Azidose durch Tris erzielt, z.B. bei akutem Koronarkreislaufverschlus, nach einer Beinamputation (57), bei ausgedehnten Verbrennungen und Starkstromverletzungen, bei Peritonitis und akuter Pankreatitis (6). Dabei wird durch die Behebung der Azidose die Ansprechbarkeit des Myokards und des Kreislaufsystems durch die vermehrt ausgeschütteten Katecholamine wiederhergestellt, wie bei Hunden im experimentellen Entblutungschock gezeigt wurde (48).

Renale Azidose

Die Therapie der renalen Azidose am Menschen durch Tris konnte das Säure-Basen-Gleichgewicht in allen Fällen erheblich verbessern. Klinisch trat jedoch in keinem der Fälle eine wesentliche Besserung des Zustandes ein. Tris scheint zur Behandlung der renalen Azidose geeigneter als NaHCO_3 -, da es bei Störungen der Nierenfunktion zu unerwünschter Na- Retention kommen kann (51, 59, 61).

Orale Verabreichung in Form von Trissirup hat sich bei renaler Azidose im Gefolge einer Glomerulonephritis als günstig erwiesen (90).

Bei akutem Nierenversagen gelang es durch peritoneale Dialyse mit 75 mmol Tris pro Liter, das Blut-pH zu normalisieren (147).

Vergiftungen

Gute Behandlungsergebnisse mit Trispuffer konnten bei Salicylat- und Barbituratvergiftungen wegen seiner alkalisierenden und diuretischen Eigenschaften erzielt werden (141-145).

C. EXPERIMENTELLER TEIL

I. Methodik

1. Material

a.) Tiere

Alle Versuche wurden an männlichen weissen Laboratoriumsratten von ca. 200 - 250 g Gewicht ausgeführt. Um vergleichbare Werte zu erhalten, wurden die Tiere während der gesamten Versuchsdauer bei Standardkost und Wasser nach Belieben gehalten. 12 Stunden vor der Blutentnahme wurde ihnen das Futter entzogen, Wasser erhielten sie weiter nach Belieben.

b.) Injektionssubstanz

Zur Injektion wurde jeweils 1 ml einer 0,55m Lösung (= 66mg/ml) von Tris-(hydroxymethyl) aminomethan verwendet. Diese Lösung ist annähernd blutisoton und hat ein pH von ca. 10.

2. Eingriffe am Tier

a.) Beidseitige Nephrektomie

In flacher Athernarkose wurde nach Anlegen eines paravertebralschnittes die Niere freigelegt. Die Nierenkapsel wurde unter Schonung der Nebenniere abpräpariert, Ureter und Nierengefäße unterbunden und die Niere abgetragen. Darauf wurde die Wunde schichtweise verschlossen.

Der Eingriff dauerte 7 - 10 Minuten. Nach 30 bis 60 Sekunden p. op. erwachten die Tiere aus der Narkose und verhielten sich zunächst wie gesunde Ratten. Etwa 24 Stunden nach der Nephrektomie nahmen sie kein Futter mehr zu sich und sassen meist unbeweglich in ihrem Käfig. Nach 45 - 48 Stunden hatte sich das Vollbild der Urämie entwickelt; die Tiere sassen zitternd und mit gesträubtem Fell da, hyperventilierten und zuckten schon auf geringe Reize hin zusammen.

b.) Injektion

Zur Injektion von Tris und Heparin wurde eine der Schwanzvenen des Tieres benützt. Pro Ratte wurde 1 ml der 0,55 m Trislösung injiziert,

Das sind 66 mg pro Tier oder ca. 260 mg/kg A.G. Diese Menge beträgt etwa die Hälfte der von NAHAS (90) empfohlenen Maximaldosis. Sie stellt etwa 13 % der LD 50 bei der Ratte dar.

Um das Gerinnen des Blutes bei den Messungen im Vollblut zu verhindern, wurden den nephrektomierten Tieren 30 Minuten vor der Blutentnahme, den gesunden Tieren 2 Minuten vor der Blutentnahme je 100 I.E. Heparin i.V. injiziert.

c.) Blutentnahme

Der Zeitpunkt der Blutentnahme wurde auf 48 Stunden nach der Nephrektomie bzw. 30 Minuten nach der Injektion von Tris festgelegt. Für die Bestimmungen im Vollblut und im Serum wurden verschiedene Tiergruppen benutzt.

Die Blutentnahme für alle Bestimmungen im Serum erfolgte durch Eröffnen der Herzspitze. Dabei wurden im Mittel 8-10 ml Blut erhalten.

Um arterielles Blut für alle Messungen im Vollblut zu gewinnen, wurden in flacher Äthernarkose die Bauchdecken eröffnet und eine Punktion der Aorta vorgenommen. Aus der Mitte des Tropfens wurde Blut in heparinisierten Glaskapillaren aufgefangen und mit einem Metallrührer versehen. Anschliessend wurden die Kapillaren auf beiden Seiten unter Luftausschluss mittels einer Kittsubstanz verschlossen, gut durchmischt, und bis zu 2 Stunden im Kühlschrank bei 3 - 4°C aufbewahrt.

3. Chemische Analysen

a.) Bestimmungen im Serum

Da für die Bestimmungen im Serum das Blut einer Ratte nicht ausreichte, musste dazu das Blut zweier Tiere verwendet werden. Jeder gefundene Einzelwert stellt also einen Mittelwert aus den Seren zweier Tiere dar.

Die Bestimmung der Chloridionen-Konzentration erfolgte nach der von SCRIBNER beschriebenen titrimetrischen Methode. Die Serumkonzentrationen von Natrium, Kalium und Kalzium wurden mit dem Flammenphotometer "Eppendorf" gemessen. Die Bestimmung des Harnstoffs erfolgte enzymatisch nach Angaben von S. FETES und D. VAN SLYKE. Das Enzym

Urease katalysiert die Reaktion:



Ammoniak reagiert mit Nessler's Reagens unter Bildung eines gelben Farbkomplexes, dessen Extinktion bei einer Wellenlänge von 436 m μ gegen eine Ammoniumsulfat-Standardlösung im Photometer "Eppendorf" abgelesen wurde.

Die Bestimmung des anorganischen und des Gesamtphosphats wurde nach folgendem Prinzip durchgeführt:

durch Reduktion mit Metol wurde Phosphorammoniummolybdat in Molybdänblau übergeführt. Nach Zugabe von Natriumacetat wurde die Reduktion abgestoppt, so dass eine Stabilisierung der entstandenen Färbung erreicht wurde. Die Extinktion wurde im Photometer "Eppendorf" bei 578 m μ gemessen.

b.) Bestimmungen im Vollblut

Alle Bestimmungen im Vollblut wurden mit einem Astrup-mikro-Equipment-Radiometer nach den von ANDERSEN, ENGEL, JØRGENSEN und ASTRUP angegebenen Methoden im Aortenblut, nicht im Kapillarblut ausgeführt.

Die pH-Messungen erfolgten mittels einer Kapillar-Glas-Elektrode und einer Kalomel-Elektrode, die durch ein umgebendes Wasserbad auf konstanter Temperatur (38°C) gehalten wurden. Zur Bestimmung des aktuellen pH wurde das Blut unter Luftausschluss aus einer Kapillare in die Glaselektrode gesogen.

Die Bestimmung des aktuellen CO₂-Partialdruckes, des Standardbikarbonats, des Basenüberschusses und der Pufferbasen erfolgte an Hand des von SIGGAARD ANDERSEN angegebenen Nomograms (152, 153). Auf der Ordinate dieses Nomograms sind die Werte für den CO₂-Partialdruck in logarithmischem Masstab dargestellt, auf der Abszisse sind die pH-Werte wiedergegeben. Die Relation zwischen den log pCO₂-Werten und den entsprechenden pH-Werten einer Blutprobe werden annähernd durch eine Gerade dargestellt. Diese erhält man nach Äquilibrieren zweier Blutproben mit zwei verschiedenen O₂-CO₂-Gemischen bekannten CO₂-Druckes bei 38°C und anschließender pH-Messung. Die Steilheit dieser Geraden hängt von der Hämoglobinkonzentration der Blutproben ab. Mit zunehmender Hämoglobinkonzentration steigt sie an.

bei hinzufügen von Säure oder Base verlagert sich die Gerade nach links bzw. nach rechts.

Nach der Zeichnung dieser Geraden kann man die übrigen das Säure-Basen-Gleichgewicht charakterisierenden Werte aus dem Nomogram entnehmen.

Zur quantitativen Bestimmung der Pufferbasen und des Basenüberschusses sind in das Nomogram zwei Kurven eingetragen, an deren Schnittpunkten mit der $\text{pH} - \log \text{pCO}_2$ -Geraden man den Gehalt des Blutes an Pufferbasen bzw. an nicht flüchtigen Säuren oder Basen ablesen kann. Die exakte Definition der Pufferbasen- und Basenüberschusskurven wird von SIGGAARD ANDERSEN wie folgt angegeben:

Die Pufferbasen- und Basenüberschusskurve stellen den geometrischen Ort dar für korrespondierende $\text{pH} - \text{pCO}_2$ -Werte von Blutproben, welche folgende Gleichung erfüllen:

$$\text{Pufferbasen}_{\text{Zellen}} - \text{Pufferbasen}_{\text{Plasma}} = K \text{ (konst.) mVal/l,}$$

wobei $K = 0$ für die Pufferbasenkurve und $K = 12,5$ für die Basenüberschusskurve (12,5 beträgt die Differenz zwischen den Pufferbasenkonzentrationen in den Zellen und im Plasma bei $\text{pH} = 7,38$ und $\text{pCO}_2 = 40 \text{ mmHg}$).

Die Bikarbonatkonzentrationen sind für ein pCO_2 von 40 mmHg und eine Temperatur von 38°C und vollständig oxygeniertes Hämoglobin im Plasma dargestellt. Die Werte wurden nach der Henderson-Hasselbalchschen Gleichung errechnet:

$$\text{pH} = 6,10 + \log \frac{\text{Bikarbonat-Konz.}}{0,0300 \times 40}$$

11. Ergebnisse

An einer Anzahl ($n = 14$ bis 23) von gesunden Tieren wurden die Blutveränderungen 30 Minuten nach der Injektion von 66 mg Tris beobachtet und mit dem Blut unbehandelter Kontrolltiere ($n = 14$ bis 25) verglichen (Tabelle 1).

Die Angaben über die statistische Signifikanz der Differenzen (p) in Tabelle 1 beziehen sich bei den injizierten gesunden Tieren auf die Werte der unbehandelten Kontrolltiere. In Abb-2- sind die Ergebnisse in logarithmischem Masstab dargestellt.

In einer zweiten Versuchsreihe wurde Tris nephrektomierten Ratten ($n = 14$ bis 18) injiziert, und die auftretenden Blutveränderungen wurden denen unbehandelter urämischer Tiere ($n = 14$ bis 21) gegenübergestellt. In Tabelle 2 sind die Messergebnisse zusammengefasst. Die Angaben über die statistische Signifikanz der Differenzen (p) in Tabelle 2 beziehen sich bei den unbehandelten urämischen Tieren auf die Werte gesunder, nicht injizierter Ratten, bei den injizierten nephrektomierten Tieren auf die Werte unbehandelter nephrektomierter Ratten. Die Ergebnisse sind in Abb-4- in logarithmischem Masstab dargestellt.

In Abb. -1- und -3- ist das Verhalten des azido-basischen Gleichgewichtes für beide Versuchsreihen an Hand eines Nomograms (ANDERSEN) dargestellt.

GESUNDE RATTEN

Leerwerte 30 Min.nach Injektion von 66mg Tris

Chlorid	n= 14	n= 18
mVal/l	100,78 $\pm$ 6,43	104,11 $\pm$ 2,32
		p= 0,2
Kalium	n= 16	n= 23
mVal/l	5,69 $\pm$ 0,67	5,76 $\pm$ 0,42
		p= 0,7
Kalzium	n= 19	n= 17
mVal/l	5,34 $\pm$ 0,46	5,82 $\pm$ 0,36
		p= 0,01
Natrium	n= 18	n= 15
mVal/l	166,83 $\pm$ 9,17	150,67 $\pm$ 3,39
		p= 0,001
anorg.phosph.	n= 19	n= 22
mg%	10,02 $\pm$ 2,06	8,34 $\pm$ 1,17
		p= 0,01
ges.phosph.	n= 17	n= 14
mg%	20,10 $\pm$ 4,37	15,02 $\pm$ 2,25
		p= 0,001
Harnstoff	n= 18	n= 16
mg%	40,47 $\pm$ 6,55	34,43 $\pm$ 5,79
		p= 0,01
p _H	n= 25	n= 22
	7,369 $\pm$ 0,0399	7,477 $\pm$ 0,638
		p= 0,001
pCO ₂	n= 16	n= 16
mm Hg	37,77 $\pm$ 6,57	37,86 $\pm$ 4,48
		p= 0,9

Tabelle 1

GESUNDE PATIENTEN

Leerwerte 30 Min.nach Injektion von 66mg Tris

Std. Bik.	n= 16	n= 16
mVal/l	21,60 + 1,15	27,48 + 1,32
		p= 0,001
Basenüberschuss	n= 16	n= 16
mVal/l	-2,98 ± 1,61	+4,38 + 1,53
		p= 0,001
Pufferbasen	n= 16	n= 16
mVal/l	46,56 ± 2,18	53,73 ± 2,69
		p= 0,001

Tabelle 1

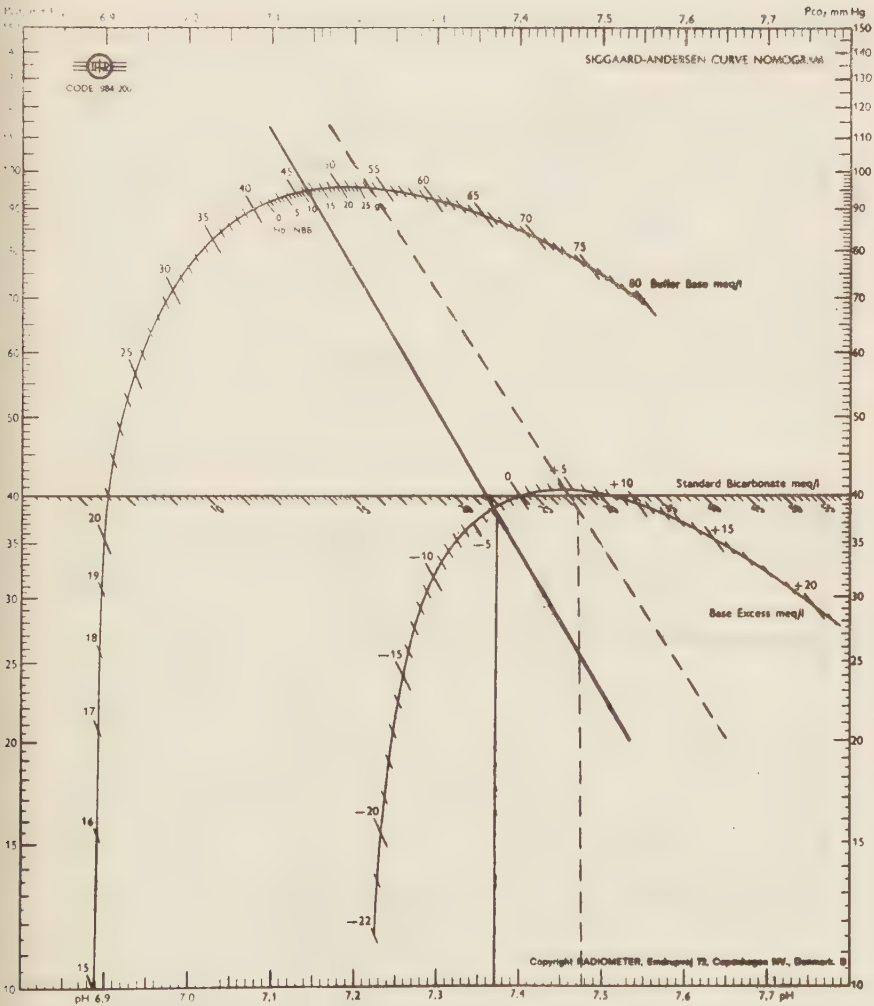


Abb. 1: Nomogram nach SLIGGAARD-ANDERSEN. Siehe Text S. 38

- Gesunde Ratten
- mit Tris injizierte Ratten

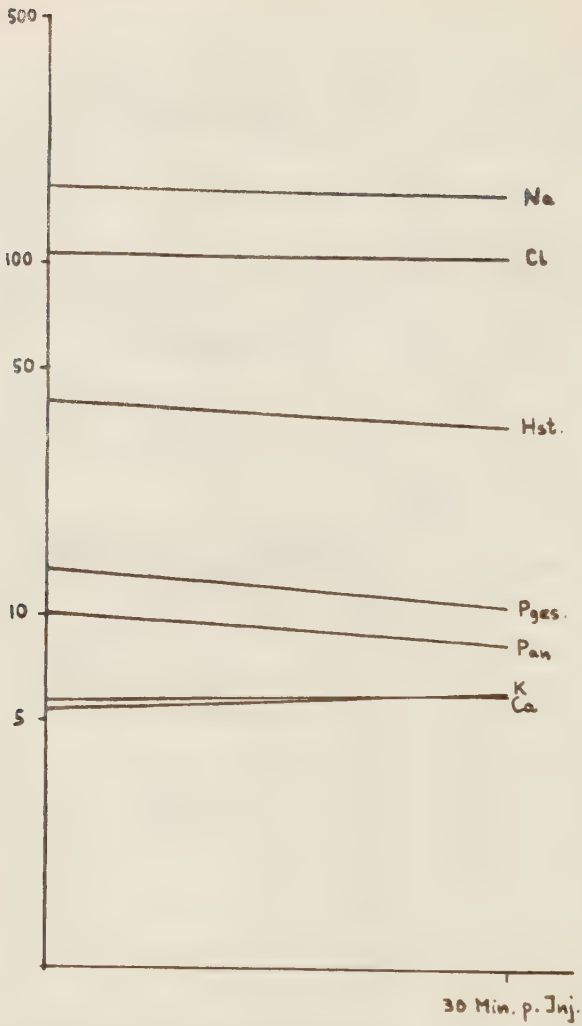


Abb. 2: Konzentrationsveränderungen im Serum gesunder Ratten
30 min. nach Injektion von 66 mg Tris.

NEPHREKTOMIIERTE RATTEN

	Leerwerte	30 Min.nach Injektion von 66mg Tris
Chlorid	n= 18	n= 16
mVal/l	99,28 $\pm$ 6,60	90,25 $\pm$ 4,23
	p= 0,01	p= 0,001
Kalium	n= 21	n= 15
mVal/l	11,65 $\pm$ 1,61	12,69 $\pm$ 2,69
	p= 0,001	p= /0,2
Kalzium	n= 21	n= 15
mVal/l	4,48 $\pm$ 0,48	4,51 $\pm$ 0,46
	p= 0,001	p= 0,9
Natrium	n= 14	n= 15
mVal/l	154,5 $\pm$ 6,06	156,5 $\pm$ 9,10
	p= 0,001	p= 0,5
anorg. Phosphat	n= 15	n= 18
mg%	32,19 $\pm$ 4,25	16,47 $\pm$ 6,09
	p= 0,001	p= 0,001
ges. Phosphat	n= 16	n= 14
mg%	45,98 $\pm$ 13,02	35,01 $\pm$ 9,99
	p= 0,001	p= 0,02
Harnstoff	n= 14	n= 15
mg%	508,9 $\pm$ 75,4	518,6 $\pm$ 54,2
	p= 0,001	p= 0,7
pH	n= 14	n= 16
	7,265 $\pm$ 0,0811	7,370 $\pm$ 0,0917
	p= 0,001	p= 0,01
pCO ₂	n= 14	n= 16
mm Hg	33,6 $\pm$ 7,54	33,6 $\pm$ 5,22
	p= 0,2	p= 0,9

Tabelle 2

NEPHREKTOMIERTE RATTEN

Leerwerte 30 Min.nach Injektion von 66mg Tris

Std. Bik.	n= 14	n= 16
mVal/l	16,17 $\pm$ 3,12	20,46 $\pm$ 3,36
	p= 0,001	p= 0,01
Basenüberschuss	n= 14	n= 16
mVal/l	-10,87 $\pm$ 4,9	-4,83 $\pm$ 4,52
	p= 0,001	p= 0,01
Pufferbasen	n= 14	n= 16
mVal/l	37,14 $\pm$ 5,47	44,23 $\pm$ 5,27
	p= 0,001	p= 0,01

Tabelle 2

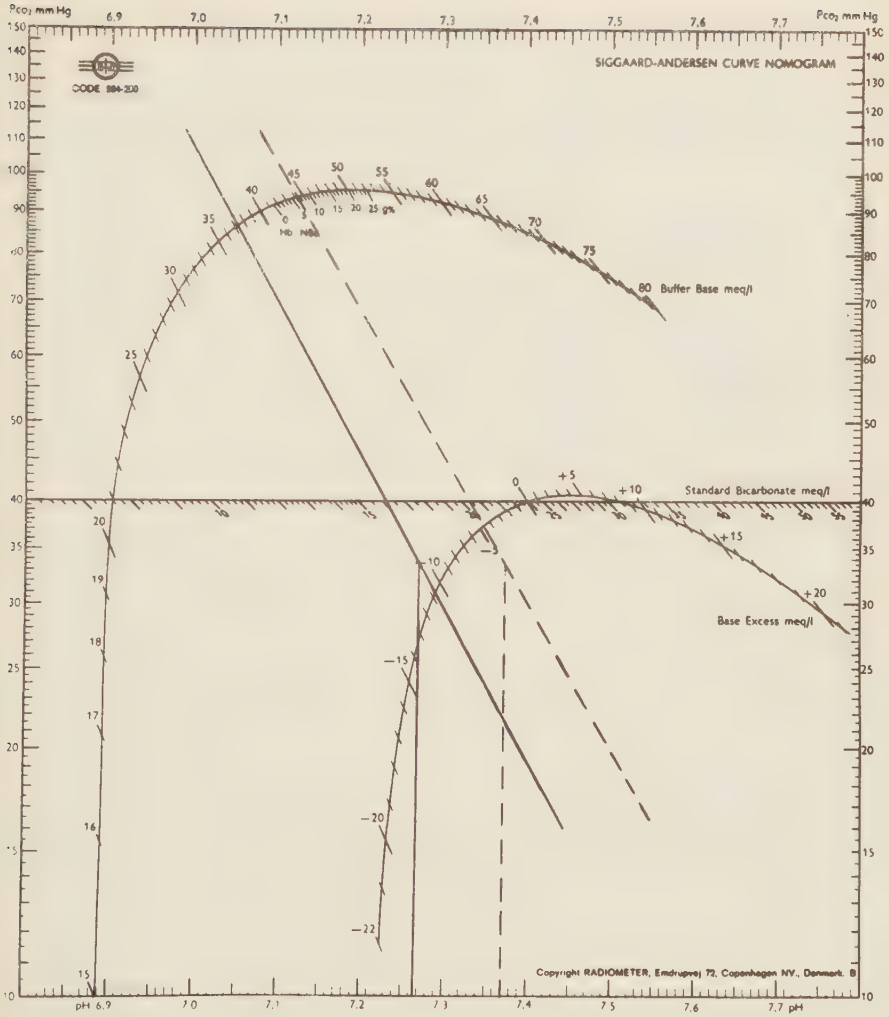


Abb. 3: Nomogram nach SIGGAARD-ANDERSEN. Siehe Text S. 38

- urämische Ratten
- urämische mit Tris injizierte Ratten

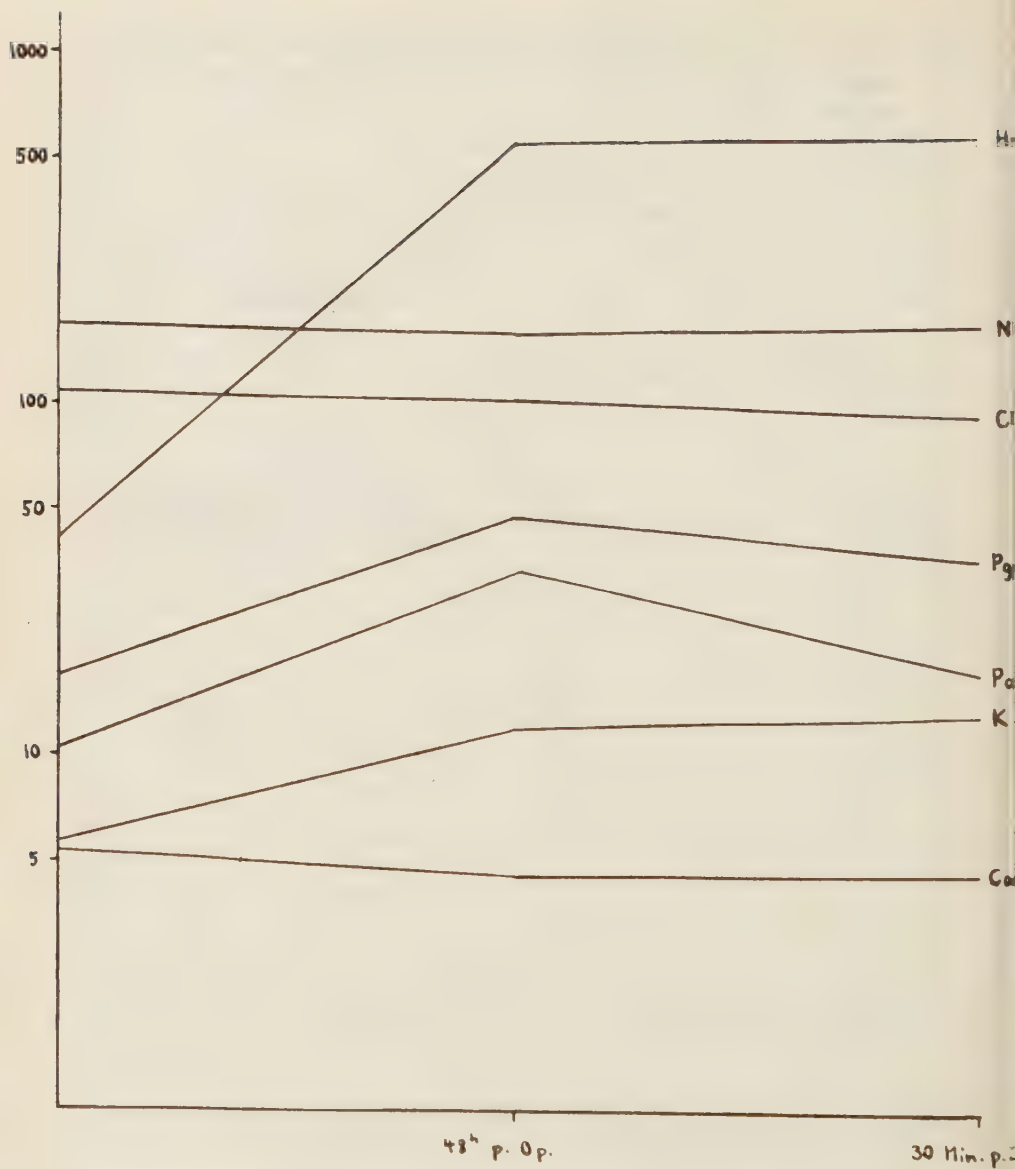


Abb. 4: Konzentrationsveränderungen im Serum urämischer Katten
48 Stunden nach der Nephrektomie und 30 Min. nach der Injektion
von 66 mg Tris.

III. Diskussion der Ergebnisse

Die Messergebnisse bei unbehandelten gesunden und nephrektomierten Tieren entsprechen weitgehend den bereits im Rahmen anderer Versuchsreihen gefundenen Werten (154, 67).

Ein Vergleich mit den Normalwerten des Menschen ergibt, dass die Konzentrationen des anorganischen und des Gesamtphosphats bei der Ratte wesentlich höher liegen als beim Menschen. Die Konzentrationen von Natrium, Kalium und Kalzium im Serum liegen geringfügig über den Vergleichswerten beim Menschen. Die Werte des Blut-pH, des Standardbikarbonats, der Pufferbasen sowie des CO_2 -Partialdruck entsprechen den für den Menschen ermittelten Normalwerten, während die Menge an titrierbaren Basen (Basenüberschuss) geringfügig darunter liegt.

Im Verlauf von 48 Stunden nach der Nephrektomie entwickelte sich bei allen Ratten das Vollbild einer Urämie mit ausgeprägten Störungen des Eiweissstoffwechsels, des Elektrolythaushaltes und des azidobasischen Gleichgewichtes. Sie fanden ihren Ausdruck in einem rapiden Anstieg der Konzentrationen des Harnstoff, des anorganischen und des Gesamtphosphats und des Kaliums im Serum. Die Serumkonzentrationen von Natrium, Kalzium und Chlorid waren gegenüber den Werten gesunder Tiere geringfügig, jedoch statistisch signifikant erniedrigt. Die Retention beträchtlicher Mengen von sauren Stoffwechselprodukten war durch eine Verschiebung des Blut-pH-Wertes nach der sauren Seite gekennzeichnet. Ihre Anhäufung im Blut war in einer Verminderung der Pufferbasen und des Basenüberschusses erfassbar. Aus der Erhöhung des Basenüberschusses liess sich ein deutlicher Anstieg titrierbarer Säuren im Blut erkennen.

Durch diese vermehrt im Blut kreisenden sauren Stoffwechselprodukte wurde nach dem Massenwirkungsgesetz das Dissoziationsgleichgewicht der Kohlensäure zugunsten der freien Kohlensäure verschoben, woraus eine signifikante Verminderung des Standardbikarbonats und damit eine Verschiebung des Verhältnisses $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ resultierte. Es hatte sich eine metabolische Azidose entwickelt. Ein gleichzeitig gemessener Abfall des CO_2 -Partialdruckes im Blut wies auf kompensatorische Gegenregulationen des Organismus hin, die in Veränderungen der Lungenventilation bestanden. Dieser Vorgang konnte z.T. schon an der

Äusserlich sichtbaren Hyperventilation der Tiere beobachtet werden.

Wir untersuchten zunächst den Einfluss von Tris auf den Säure-Basen-haushalt und die Elektrolytkonzentrationen im Serum gesunder Tiere, anschliessend im Serum nephrektomierter Ratten. Zu diesem Zweck wurde eine Menge von Tris injiziert, die etwa der Hälfte der von NAHAS angegebenen, zur einmaligen Injektion verwendbaren Maximaldosis beim Menschen und ca. 13 % der LD 50 bei der Ratte entspricht. Sie wurde von allen Tieren gut vertragen. Eine wesentliche Atemdepression konnte äusserlich nicht beobachtet werden.

Als eindrucksvollste Veränderung rief Tris eine Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichtes hervor.

Beim gesunden Tier war das aktuelle Blut-pH nach der Injektion von Tris statistisch signifikant angestiegen. Die Konzentrationserhöhung der Pufferbasen und des Basenüberschusses im Blut war allein durch die Zufuhr der basischen Puffersubstanz hinreichend zu erklären. Ebenso deutlich stiegen die Werte für das Standardbikarbonat im Blute an. Folgende im Organismus ablaufende Reaktion ist als Ursache dafür anzusehen:



Das Gleichgewicht in der Kohlensäuredissoziationsgleichung wurde zugunsten des Bikarbonats verschoben. Gleichzeitig trat eine Verminderung der freien Kohlensäure und damit auch des Kohlendioxyds im Blut ein, da dieses mit der Kohlensäure in einem Gleichgewichtsverhältnis steht. Die Folge war eine erhebliche Änderung des Verhältnisses $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$, die sich in einem signifikanten Anstieg des Blut-pH manifestierte.

Andere Untersucher (18, 37, 45) dagegen beobachteten nach der Verabreichung ähnlicher Mengen von Tris (0,125- 1,25 g/kg K.G.) am gesunden, nicht anästhesierten Organismus höchstens geringfügige Veränderungen des Blut-pH, hingegen ebenfalls eine signifikante Steigerung des Bikarbonatgehaltes. Zugleich trat aber als kompensatorische Regulation des Organismus gegen die von Tris hervorgerufene Alkalose eine alveoläre Hypoventilation und damit ein Anstieg des pCO_2 im Blut auf, wodurch das Verhältnis $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ erhalten blieb.

Dass diese kompensatorische Reaktion des Organismus bei unseren Versuchen am gesunden Tier ausblieb, findet seine Erklärung wohl darin, dass wir alle Eingriffe am Tier, also auch die Blutentnahme, in flacher Äthernarkose ausführten. Eine leichte Äthernarkose führt infolge Reizung des Atemzentrums zu einer erheblichen Hyperventilation, also zu vergrössertem Atemminutenvolumen und damit zu einer vermehrten CO_2 -Abgabe durch die Lungen (91). Auf diese Weise wirkte die Anästhesierung der Tiere einer durch Tris hervorgerufenen Atemdepression entgegen. Die Werte für den CO_2 -Partialdruck im Blut waren aus diesem Grund gegenüber den Werten unbehandelter Tiere nur geringfügig erhöht.

Wie unsere Versuche an urämischen Ratten ergaben, entsprachen hier die Veränderungen der Säure-Basen-Relation unseren Beobachtungen am gesunden Tier völlig. Eine Injektion von Tris konnte auch hier einen signifikanten Anstieg des Blut-pH, des Standardbikarbonats, der Pufferbasen und des Basenüberschusses erzielen. Die Azidose konnte weitgehend korrigiert werden, wie die Werte für die Pufferbasen, Basenüberschuss und Standardbikarbonat, die nach der Injektion von Tris nur noch wenig unter den Normalwerten gesunder Kontrolltiere lagen, zeigten.

Wie die Normalisierung des Blut-pH ersehen liess, konnte die geringgradige, noch bestehende, durch Tris nicht völlig korrigierte Übersäuerung des Blutes allein durch das fortgesetzt vermehrte Abatmen von CO_2 vollständig kompensiert werden. Das pCO_2 des Blutes blieb deshalb unverändert. Eine weitere Ursache für den niedrig bleibenden Wert des pCO_2 dürfte die oben erwähnte Reizung des Atemzentrums durch die Äthernarkose darstellen.

Neben den Veränderungen, die das azido-basische Gleichgewicht betrafen, traten nach der Injektion von Tris Änderungen der ionalen Zusammensetzung des Blutes in Erscheinung.

An gesunden Tieren fanden wir nach der Applikation von Tris einen signifikanten Abfall der Serum-Natrium-Konzentration. Als Ursache dafür ist wohl eine nach der Zufuhr von Tris erheblich gesteigerte Elektrolyt- und Wasser-Ausscheidung durch die Nieren anzusehen. Da die Urinflut und die Natriumausscheidung in direktem Verhältnis

zur molaren Konzentration des injizierten Tris steigen, wird die Wirkungsweise von Tris als osmotische Diurese erklärt. Daneben nimmt man noch ein direktes Eingreifen des Puffers in den renalen H^+ - Na^+ -Austauschmechanismus auf Grund seines Eindringens in die Zelle und dort möglicher Änderung des pH an. mit diesen Ergebnissen stimmen die Beobachtungen anderer Untersucher gut überein (34, 41, 42, 105).

Bei nephrektomierten Tieren konnte keine wesentliche Veränderung des Serum-Natrium-Spiegels nach der Injektion von Tris gefunden werden, da hier eine Ausscheidung von Elektrolyten durch die Nieren nicht möglich ist.

Da die renale Ausscheidung von Tris mit äquivalenten Mengen von HCO_3^- oder Cl^- erfolgt, können u.U. grössere Mengen von Chloriden verlorengehen. Wir konnten jedoch nach der Verabreichung von Tris beim gesunden Tier keinen wesentlichen Abfall der Serum-Chlorid-Konzentration beobachten.

Bei nephrektomierten Tieren trat hingegen nach der Injektion von Tris ein signifikanter Abfall der Serum-Chlorid-Konzentration auf. Als Erklärung für dieses Verhalten kommt möglicherweise eine vermehrte Ausscheidung durch den Magen-Darm-Trakt oder der Eintritt von Chloriden in den Intrazellulärraum in Frage.

Unsere Messungen ergaben bei gesunden und bei urämischen Tieren eine geringgradige, nicht signifikante Erhöhung des Serum-Kalium-Spiegels. Als Folge der einsetzenden osmotischen Diurese würde man bei gesunden Tieren eher ein Absinken der Serum-K-Konzentration erwarten. Ähnliche Beobachtungen wurden bereits beschrieben (34, 41, 103): Trotz der Ausscheidung grosser Mengen von Kalium durch die Nieren wurde nach der Verabreichung von Tris ein gleichbleibender oder erhöhter Serum-Kalium-Spiegel gefunden. Dieses Verhalten ist wahrscheinlich ein Zeichen dafür, dass nach der Injektion von Tris auf Grund seines Eindringens ins Zellinnere und dortmögliche pH-Verschiebung grosse Mengen von Kalium aus dem Zellinnern in den Extrazellulärraum übertreten. Ein besonders deutlicher Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration wurde nach der Infusion grösserer Mengen von Tris, nach sehr raschen Infusionen oder nach einer Trisgabe bei gleichzeitig bestehender Ligatur der Ureteren beschrieben (61,47,105).

Da jedoch eine Hyperkaliämie zu den führenden Symptomen des urämischen Syndroms gehört, könnte schon ein geringfügiger zusätzlicher Anstieg des Serum-Kalium, durch die Zufuhr von Tris verursacht, zu einer akuten, lebensbedrohlichen Kalium-Intoxikation führen.

Bei gesunden Ratten fanden wir nach der Applikation von Tris eine signifikante Erniedrigung der Serum-Harnstoff-Konzentration. Da diese Veränderung bei nephrektomierten Tieren nicht in Erscheinung trat, liegt die Vermutung nahe, dass im Zuge der durch Tris hervorgerufenen Diurese auch die Harnstoffausscheidung durch die Nieren zunahm. Die renale Harnstoffausscheidung wurde von uns jedoch nicht gemessen.

Unsere Bestimmungen des anorganischen und des Gesamtphosphats ergaben bei gesunden und bei nephrektomierten Ratten eine signifikante Verminderung ihrer Konzentrationen nach der Injektion von Tris. Da bei nephrektomierten Tieren eine renale Phosphatausscheidung nicht möglich ist, erscheint die von TAKAIL (120) aufgestellte Hypothese eines vermehrten Eintrittes von Phosphat in das Zellinnere gerechtfertigt. Über ähnliche Ergebnisse berichten noch andere Untersucher (47, 62).

Im Gegensatz zu den urämischen konnten wir an gesunden Tieren einen geringen, jedoch statistisch signifikanten Anstieg der Serum-Kalzium-Konzentration im Gefolge der Verabreichung von Tris feststellen. Da zwischen dem Verhalten des Serumphosphats und des Serumkalziums enge Beziehungen bestehen, lässt sich der Anstieg der Kalzium-Konzentration durch einen Abfall der Phosphat-Konzentration unter dem Normalwert erklären. Die wechselseitige Abhängigkeit kommt im allgemeinen dadurch zum Ausdruck, dass der Abfall des Phosphats einen Anstieg des Kalzium bewirkt und umgekehrt. Die Kalzium- und die Phosphationen stehen zusammen mit den Bikarbonationen im Blut in einem Gleichgewichtsverhältnis, welches die Konstanz des pH bestimmt:

$$K = \frac{(Ca^{++}) \times (HCO_3^-) \times (HPO_4^{--})}{(H^+)}$$

Bei Vereinfachung ergibt sich daraus das Produkt:

$$\text{Serum-Kalzium} \times \text{Serum-Phosphat} = \text{konstant} \quad (151).$$

IV. Zusammenfassung

in der vorliegenden Arbeit prüften wir den Einfluss von Tris (-hydroxymethyl) - aminomethan auf den Stoffwechsel gesunder und urämischer Ratten. Dabei zeigte es sich, dass alle erhobenen Messwerte sowohl bei gesunden als auch bei urämischen Tieren eine deutliche alkalisierende Wirkung des injizierten Amin-Puffers erkennen liessen. Bei gesunden und urämischen Tieren traten jedoch Änderungen der Serum-K⁺-Konzentration auf, die den Austritt von K⁺ aus der Zelle vermuten lassen. Diese Änderungen waren wohl statistisch nicht signifikant, traten aber bei jedem der untersuchten Tiere auf. Um der Gefahr einer weiteren Natriumintoxikation vorzubeugen, die vor allem in den Spätstadien des Nierenversagens gegeben ist, halten wir trotz seiner guten alkalisierenden Wirkung die Applikation von Tris (-hydroxymethyl) aminomethan bei der fortgeschrittenen hyperkaliämischen Urämie für kontraindiziert.

1. Menschler, D. Trispuffer als Therapeutikum
Dtsch. med. Wschr. 88, 1328 (1963).
2. Bates, R.G. Amine buffers for pH control. Ann. N.Y.
Acad. Sci. 92, 341 (1961).
3. Riddick, J.H. Amine buffers as acidimetric standards,
Ann. N.Y. Acad. Sci. 92, 357 (1961).
4. Benesch, R.E., Benesch, R. The stability of the silver complex
of Tris (hydroxymethyl) aminomethane. J. amer.
chem. Soc. 77, 2749 (1955).
5. Schulman, J.H., Montagne, J.B. Formation of mikroemulsions
by amino alkyl alcohols. Ann. N.Y. Acad.
Sci. 92, 366 (1961).
6. Zimmermann, W.E. Der Trispuffer in klinischer Anwendung
Dtsch. med. Wschr. 88, 1305 (1963).
7. Rosen, H. Quantitative measurement of the amine buffer
THAM. Ann. N.Y. Acad. Sci. 92, 414 (1961).
8. Linn, S., Roberts, M. microassay of Tris applicable to blood
and urine. Ann. N.Y. Acad. Sci. 92, 419 (1961).
9. Datta, S.P., Grzybowski, A.K. Weston, B.A. The acid dissociation
constants of the protonated form of Tris-
(hydroxymethyl) aminomethane.
J. chem. Soc. 792 (1963).
10. Bernhard, S.A. Jonisation constants and heats of Tris (hydroxy-
methyl) aminomethane und phosphate buffers.
J. biol. Chem. 218, 961 (1956).
11. Glasstone, S., Schram, A. Basic dissociation constants of some
aliphatic hydroxamines
J. amer. chem. Soc. 69, 1213 (1947).
12. Rossum, J.H., Markunas, P.C., Riddick, J.A. Tris (hydroxymethyl)
aminomethane as an acidimetric standard.
Anal. Chem. 23, 491 (1951).

13. Bates, R.G., Hetzer, H. Absorption of carbon dioxide by solutions of 2-Amino-2-(hydroxymethyl)-1,3- propanediol. Anal. Chem. 33, 1285 (1961).
14. Lund, B.W. Acta Chem. Scand. 12, 1768 (1958).
15. Noe, F.E., Sekino, E., Griefenstein, F. Anesthesiology 23, 651 (1961).
16. Antila, L., Klossner, O. The influence of some infusion fluids on the blood pH. Ann. med. exp. Fenn. 40, 294
17. Andreas, A. Zur beeinflussung des Gasstoffwechsels weisse Ratten durch Tris. Naturwissenschaften 50, 98 (1963).
18. Monnier, F., Jonquieres, C., Arnavieller, M.B., Trav. Soc. Pharm. Montpellier 21, 218 (1962)
19. Nahas, G.G., Reveillaud, R., Strauss, J., Schwartz, I., Verosky M. Renal effects of Tris (hydroxymethyl)-amino-methane during CO load. Amer. J. Physiol. 204, 113 (1963).
20. Metais, B., Chabal, J., Duffrence, D. Total hepatectomy of the dog. Rev. int. Hepat. 12, 621 (1962).
21. Giroux, J., Beaulaton, J. Pharmacological investigations on Tris (hydroxymethyl) aminomethane Trav. Soc. Pharm. Montpelier 21, 206 (1962).
22. Nahas, G.G., Manger, W.M., Ultman, J.E. Experimental study of transfusion acidosis Nouv. Rev. franc. Hemat. 2, 182 (1962).
23. Holmdahl, M.H., Nahas, G.G., Volume of distribution of C - labeled Tris (hydroxymethyl) aminomethane. Amer. J. Physiol. 202, 1011 (1962).
24. Henschler, D., Meyer, W. Klin. Wschr. 40, 264 (1962).
25. Nahas, G.G. Reveillaud, R. Elimination du 2-Amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propanediol par le rein. Compt. rend. 253, 721 (1961).

26. Balagot, R.C., Tsuji, H., Sadove, M.S. Use of an osmotic diuretic - THAM - in treatment of barbiturate poisoning. J. Amer. med. Ass. 178, 1000 (1961).
27. Benichoux, R., Thibaut, G., Marchal, C. Les acidoses chirurgicales. Experimentation d'un nouveau produit tampon: Le THAM. Presse med. 69, 2071 (1961).
28. Nahas, G.G., Jordan, E. Neutralisation of the akute effects of hypercapnic acidosis by Tris-(hydroxymethyl) aminomethane. Aerospace med. 31, 61 (1960)
29. Brinkman, G.L. The use of THAM to prevent hyperventilation and acidosis while breathing carbon dioxide. Amer. J. med. Sci. 239, 728 (1960).
30. Nahas, G.G., Dos, S.J. L'influence du 2-amino-2-hydroxymethyl 1,3-propanediol sue diabete pancreatique du chien. Compt. Rend. 251, 1145 (1960).
31. Strauss, J., Nahas, G.G. Use of amine buffer (THAM) in treatment of acute salicylate intoxication. Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 105, 348 (1960)
32. Nahas, G.G., Ligou, J.C. Hypoglycemic action of 2-amino-2-(hydroxymethyl-1,3-propanediol. Compt. Rend. 249, 2246 (1959).
33. Brinkman, G.L., Remp, D., Coates, E.O., Priest, E. The treatment of respirators acidosis with THAM. Amer. J. med. Sci. 239, 341 (1960).
34. Nahas, G.G., Rosen, H. Influence of an organic buffer (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol) on acute hypercapnia. J. Physiol. (Paris) 51, 541 (1959).
35. Dos, S.J., Nahas, G.G. Mechanism and correction of the introranal hypertension of acute hypercapnie. J. Physiol. (Paris) 52, 79 (1960).
36. Dos, S.J., Nahas, G.G. Action of 2-amino-2-hydroxymethyl- 1,3-propanediol on the pancreatic diabetes of the dog. J. Physiol. (Paris) 52, 80 (1960).

37. Berman, L.B., O'Connor, T.R., Luchsinger, P.C. Carbon dioxide buffering in man. *J. appl. Physiol.* 15, 393 (1960).
38. Nahas, G.G. Influence du tamponnement du gaz carbonique sur les catecholamines. du sang au cours de l'hypercapnie. *Compt. Rend.* 248, 294 (1959).
39. Nahas, G.G. Use of an organic carbon dioxide buffer in vivo. *Science* 129, 782 (1959).
40. Simmons, D.M. Lewis, N. Effects of amine and other buffers on renal acid excretion. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 92, 559 (1961).
41. Samiy, A.M., Oken, D.E., Rees, S.B., Robin, E.D., Merrill, J.P. Effect of THAM on electrolyte excretion. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 92, 570 (1961).
42. Strauss, J., Nahas, G.G., James, S., Schwartz, I. Effects of THAM on renal function in reference to salicylate and glucose. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 92, 579 (1961).
43. Nahas, G.G., Manger, W.M., Mittelman, A. Ultman, J.E. The use of THAM in correction of addition acidosis and its effect on sympathoadrenal activity. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 92, 596 (1961).
44. Ligou, J.C., Le Tallec, Y., bernadet, P., Broue, A., Calazel, P. Effects of 2-amino-2-hydroxymethyl- 1,3-propanediol on the pulmonary hypertension of hypercapnic acidosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 92, 617 (1961).
45. Ngai, S.M., Katz, R.L., Nahas, G.G., Wang, S.C. Effects of THAM on the central respiratory mechanisms in the cat. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 92, 632 (1961).
46. Goetz, R.H., Selmonosky, C., State, D. Effects of 2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol on the anuria of hypovolemic states. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 92, 671 (1961).

47. Bennett, T.E., Tarail, R. The hypoglycemic activity of THAM.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 92, 651 (1961).
48. Darby, T.D., Effects of 2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol during shock and catecholamine administration. Ann. N.Y. Acad. Sci. 92, 674 (1961).
49. Omachi, A., Macey, R.T., Waldeck, J.G. Permeability of cellmembranes to amine buffers and their effects on electrolyte transport. Ann. N.Y. Acad. Sci. 92, 478 (1961).
50. Roberts, M., Linn, S., Acute and subchronic toxicity of THAM.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 92, 724 (1961).
51. Pateras, V.R., Watt, M.F., Kramer, N.C., Bittar, E.E., Parrish, A.E. The effects of Tris amine buffer in chronic renal disease. Clin. Res. 10, 254 (1962).
52. Christensen, H., Clifford, J. Test for metabolic attack on Tris and α -hydroxymethylserine in the rat. Proc. Soc. Exptl. Biol. N.Y. 111, 140 (1960).
53. Holmdahl, M.H. The use of Tris during short periods of apneic oxygenation in man. Ann. N.Y. Acad. Sci. 92, 794 (1961).
54. Sieker, O.H., Merwarth, C.H., Saltzman, A.H., Manfredi, F. The use of THAM in severe carbon dioxide intoxication. Ann. N.Y. Acad. Sci. 92, 783 (1961).
55. Pearce, E.C. Effects of THAM during cardiac bypass Procedures. Ann. N.Y. Acad. Sci. 92, 765 (1961).
56. Rees, S.B., Younger, M.D., Freedlander A.E. Some in vivo and in vitro observations on the effects of Tris in diabetic acidosis. Ann. N.Y. Sci. 92, 755 (1961).

57. Conant, I.S., Hughes, R.E. The usefulness of THAM in metabolic Acidosis. Ann. N.Y. Acad. Sci. 92, 751 (1961).
58. Luchsinger, P.C. The Use of THAM in the management of respiratory acidosis. Ann. N.Y. Acad. Sci. 92, 743 (1961).
59. Brinkman, G.L., Brunswick, W.L., Thitehouse, F.W. The use of THAM in the correction of metabolic and respiratory acidosis. Ann. N.Y. Acad. Sci. 92, 735 (1961).
60. Robin, E.D., Wilson, H.J., Bromberg, P.A. Intracellular acid-base relations and intracellular buffers. Ann. N.Y. Acad. Sci. 92, 539 (1961).
61. Samiy, A.H., Ramsay, A.G., Rees, S.B., Merrill, J.P. The use of THAM in the management of renal acidosis. Ann. N.Y. Acad. Sci. 92, 802 (1961).
62. Brown, E.S., Greene, D.G., Elam, J.O., Evers, J.L., Bunnell, I.L. Effects of THAM on CO_2 - elimination and production in normalman. Ann. N.Y. Acad. Sci. 92, 508 (1961).
63. Jorgensen, K., Astrup, P. The effect of THAM on Blood buffering capacity. Ann. N.Y. Acad. Sci. 92, 491 (1961).
64. Sanger, C., Nahas, G.G., Goldberg, A.R., D'Alessio, G.M. Effects of 2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol. on oxygen toxicity in mice. Ann. N.Y. Acad. Sci. 92, 710 (1961).
65. Williams, T.R., Harley, J.D. Chemist.-Analyst. 50, 114 (1961)
66. Mittelman, A., Dos, S.J., Barker, H., Nahas, G.G. Adrenocortical response during corrected and uncorrected hypercapnic acidosis. Amer. J. Physiol. 202, 334 (1961).
67. Matouschek, E. über die messung von intrazellulären potentialen bei gesunden und urämischen Versuchstieren. Urol. int. 19 : 244 (1965)

68. Nahas, G.G., Dos, S.J. The action of 2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol on the glycosuria caused by phlorizin. *Compt. rend.* 251, 2802 (1960).
69. Aemula, W., Bachaczek, W., Mulanicki, A. Stability constant of silver- and copper (II)- complexes with Tris. *Roczniki Chem.* 36, 1727 (1962).
70. Hall, J., Swisher, J., Brannon, D., Liden, T. Copper (II)- ion and nickel (II) ion complexes with Tris. Reactions with sodiumhydroxyde. *inorg. Chem.* 1, 409 (1962).
71. Airson, B., Barsily, M. *Bull. Soc. Clin. France* 1926 (1959).
72. Bean, J. W. Tris buffer, CO_2 , and sympathoadrenal system in reactions to O_2 at high pressures. *Amer. J. Physiol.* 201, 737 (1961).
73. Nahas, G.G., Strauss, J., Reveillaud, R.J. Effects of 2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol on acute salicylate intoxication. *Presse med.* 69, 1743 (1961).
74. Minshaw, L.B., Vick, J.A., Nelson, D.D., Wittmers, L.E., Swenson, O.P. Circulatory responses to a carbon dioxide buffer following lethal injections of endotoxin. *Amer. J. Physiol.* 200, 751 (1961).
75. Bates, R.G., Metzger, H.B. Dissociation constants of the protonated acid form of 2-amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propanediol and related thermodynamic quantities from 0 to 50°. *J. Phys. Chem.* 65, 667 (1961).
76. Moore, B. A Triphosphopyridine nucleotide specific glycerol dehydrogenase from liver. *J. Amer. Chem. Soc.* 81, 5837 (1959).
77. Whithead, T. Tris (hydroxymethyl)-aminomethane as a titrimetric standard. *J. Chem. Educ.* 36, 297 (1959).
78. Bates, R.G., Rinsching, G. Dissociation of weak bases from electromotive force measurements of solutions of partially hydrolyzed salts. *J. Res. Natl. Bur. Standards* 43, 519 (1949).

79. Lehmann, H., Sharif, A. Tris buffer for differentiation between hemoglobins C and E and separation of hemoglobins S from F and Lepore.
J. clin. Path. 14, 200 (1961).
80. Mahler, H.R. The use of amine buffers in studies with enzymes. Ann. N.Y. Acad. Sci. 92, 426 (1961)
81. Ogle, J., Tytell, A. The activity of clostridium histolyticum proteinase on synthetic substrates.
Arch. Biochem. 42, 327 (1953).
- 82.acker, E.L., Cox, D., Hutner, S.H., Mendelow, M.A., Baker, H., Frank, D., Amsterdam, D. Use of amine buffers in protozoan nutrition. Ann. N.Y. Acad. Sci. 92, 486 (1961).
83. Rothstein, A. Amine buffers and yeast. Ann. N.Y. Acad. Sci. 92, 470 (1961).
84. Shugar, D., Syruczek, E. Kinetics of heat inactivation of lysozyme and the influence of various buffers and manganese ions. Bull. Acad. Polon. Sc. et Lett. Cl. Med. Classe II 2, 73 (1954).
85. Stormorken, H., Newcomb, T.F. The use of buffers in blood coagulation studies. Scand. J. clin. Lab. Invest. 8, 237 (1956).
86. Swim, H.E. Amine and other nonbicarbonate buffers in cell culture media. Ann. N.Y. Acad. Sci. 92, 440 (1961).
87. Swim, H.E., Parker, R.F. Nonbicarbonate buffers in cell culture media. Science 122, 466 (1955).
88. Ligou, J.C., Nahas, G.G. Comparative effects of acidosis induced by acid infusion and CO_2 accumulation. Amer. J. Physiol. 198, 1201 (1960).

89. Goldberg, A.R., Schwartz, J., Verosky, M. Equilibrium dialysis of Tris-(hydroxymethyl)-aminomethane (THAM) in serum and albumin. Fed. Proc. 21, 173 (1962).
90. Nahas, G.G., The clinical pharmacology of THAM (Tris-(hydroxymethyl)-aminomethane). Clin. Pharmacol. Ther. 6, 784 (1963).
91. Kilian H., Weese, H. Die Narkose. Ein Lehr- und Handbuch, Georg Thieme-Verlag Stuttgart 1954
92. Mamolsky, M.W., Stein A. Further studies of factors affecting the plasma protein thyroid hormone complex. Ann. N.Y. Acad. Sci. 92, 528 (1961)
93. Peirce, E.C. The correction of acidosis with Tris. Arch. Surg. 80, 693 (1960)
94. Berman, L., O'Connor, T., Luchsinger, P.C., Nahas, G. The renal effects of THAM in man. Physiologist 2, 10 (1959).
95. Hogben, C.A., Tocco, D., Brodic, B., Shankey, L. On the mechanism of intestinal absorption of drugs. J. Pharmacol. exp. Ther. 125, 275 (1959).
96. Hassam, D., Nahas, G.G., Manger, W.M., Habif, D. Effect of pH control on the course of hemorrhagic shock. Surg. Forum 12, 76 (1961).
97. Nahas, G.G., Manger, W.M., Hassam, D., Papper, E.M. Effect of pH control and increased O_2 delivery on the course of hemorrhagic shock. Fed. Proc. 21, 117 (1962).
98. Nahas, G.G., Manger, W.M., Mittelman, A. Transfusion acidosis and its correction with THAM. Tr. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 6, 247 (1960).
99. Merrill, J.P. Die Behandlung der Niereninsuffizienz Urban und Schwarzenberg München/Berlin

100. Nahas, G.G., Sanger, C., Effects of inorganic buffers on oxygen toxicity in mice. *Aerospace med.* 32, 243 (1961).
101. Sanger, C., Nahas, G.G. The mode of action of buffers in modifying the affects of oxygen toxicity in mice. *Biochem. Pharmacol.* 8, 98 (1961).
102. Sarre, H. *Nierenkrankheiten.* Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1958
103. Nahas, G.G., Jordan, E., Ligon J.C., The effects of a carbon dioxide buffer on the hypercapnic of apneic oxygenation. *Amer. J. Physiol.* 197, 1308 (1959).
104. Portword, R., Manfredi, F., Downey, F. Renal effects of THAM buffer. *Fed. Proc.* 20, 416 (1961).
105. Epstein, R.M., Nahas, G.G. Mark, L. Circulatory changes following rapid of severe hypercapnic acidosis by Tris. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 92, 500 (1961).
106. Nahas, G.G., Lumpkin, W. The effects of THAM on the ventilation of the resting dog. *Physiologist* 2, 87, (1959).
107. Nahas, G.G., Fink, B., Folski, W., Teneick, R. The depressant effects of Tris and of mannitol on respiration. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 109, 783 (1963).
108. O'Connor, T., Luchsinger, P.C., Nahas, G.G., Berman, D. The respiratory effects of THAM in man. *Physiologist* 2, 92 (1959).
109. Brown, E.S., Bennet, T.D., Bunnell, I.L., Elam, J.O., Evers, J., Greene, D., Janney, C., Lowe, H., Nahas, G.G., Tarail, R. Effects of THAM during CO₂ breathing in man. *Physiologist* 2, 18 (1959).
110. Clark, L.C. The use of amine buffers in cardiovascular surgery. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 92, 687 (1961).

111. Tanaka, T., Paton, B., Swam, H. The effects of Thromethamine (Tris) on myocardial activity and metabolism. Surg. Forum 112, 211 (1961).
112. Benichoux, R., Marchal, C., Saunier, C. L'arrestation circulatoire hypothermique sans circulation extracorporelle avec perfusion de THAM. Lyon chir. 58, q 155 (1962).
113. Dos, S.J., Nahas, G.G. The effect of acidosis on cerebrospinal fluid (CSF) and its correction by THAM. Fed. Proc. 19, 380 (1960).
114. Dos, S.J., Nahas, G.G., Papper, E.M. Experimental correction of hypercapnic intracranial hypertension. Anesthesiology 23, 46 (1962).
115. Dos, S.J., Randolph, W.A., Jakobson, J.H., Nahas, G.G., Papper E.M. The effects of Tris on intracranial hypertension. Ann. N.Y. Acad. Sci. 92, 640 (1961).
116. Ligou, J.C., Nahas, G.G. The influence of pH and catecholamine plasma levels on O_2 uptake. Tr. Am. Artif. Intern. Organs 5, 279 (1959).
117. Nahas, G.G., Ligou, J.C. Effects of acute arterial blood pH changes on catecholamine plasma levels, O_2 uptake and circulatory adaption. Surg. Forum 10, 111 (1959).
118. Nahas, G.G., Ligou, J.C., Mehlman, R. Effects of pH changes on O_2 uptake and plasma catecholamine levels in the dog. Amer. J. Physiol. 198, 60 (1960).
119. Mittelman, A., Dos, S.J., Nahas, G.G., Baker, H. Adrenocortical effects of respiratory acidosis and its counteraction with Tris. Fed. Proc. 19, 152 (1960).
120. Tarail, R., Bennett, T.E., Brown, E.S., Bunnell, I.L., Elam, J.O., Evers J.L., Greene, D.G., Jauney, C., Lowe, H.J., Nahas, G.G. Effects of THAM during CO_2 breathing in man: metabolic and toxic effects. Physiologist, 2, 114 (1959).

121. Dos, S.J., Nahas, G.G. Effects of THAM on diabetic dogs. Clin. Res. 8, 239 (1960).
122. Darby, T.D., Aldinger, E., Thrower, E., Westbrook S. Effects of Trishydroxymethylaminomethan on ventricular contractile force changes accompanying lactic acid infusion or elevation of ventilation CO_2 . Fed. Proc. 19, 103 (1960).
123. Korkeila, J., Vapaavuori, M. THAM and the Engström respirator in the treatment of peptic aspiration pneumonitis (a case report). Ann. Chir. Gynaec. Fenn. 52, 124 (1963)
124. Holmdahl, M.H. The use of Tham in status asthmaticus and bronchospasm. Acta anaesth. scand. 1963
125. Holmdahl, M.H. Pulmonary uptake of oxygen, acidbase metabolism and circulation during prolonged apnea. Acta chir. scand. 212, 1 (1956).
126. Andersen, H. Tris (THAM) used as a buffer in bronchoscopy and "apneic oxygenation". Acta anaesth. scand. 6, 57 (1962).
127. Nahas, G.G., Holmdahl, M.H. Clinical use of THAM. J. amer. med. Ass. 175, 255 (1961).
128. Manfredi, F., Sieker, H.O., Spoto, A., Saltzman, H. Severe Carbon- dioxide treatment with organic buffer (Tris(hydroxymethyl)-aminomethane). J. amer. med. Ass. 173, 999 (196)
129. Manfredi, F., Spoto, A., Sieker, H.O., Saltzman, H.A., The use of an organic CO_2 buffer (THAM) in the treatment of patients with sever respiratory failure and CO_2 narcosis. Circulation 20, 735 (1959).
130. Swanson, H.G., Potential harmful effects of treating pulmonary encephalopathy with a carbon dioxide buffering agent. Amer. J. med. Sci. 240, 433 (1960).

131. Massaro, D., Ketz, R.L., Luchsinger, P.C. The use of carbone dioxide buffer (Tris) in the treatment of respiratory acidosis.
Am. Rev. resp. Dis. 86, 353 (1962) (ref.
Kongr. Zbl. inn. Med. 246, 3 (63)
132. Samiy, A.H., Rees, S.B., Younger, M.D. The use of Tris buffer in the management of diabetic acidosis.
Cong. Fed. Intern. Diabet. (Geneve) Proc. III
1961
133. Thompson, R., Moulder F., Harrison, B., Daicoff, G.
Thromethanine (Talatrol) for acidosis Therapie
in surgery. Surg. Clin. Amer. 43, 179 (1963)
134. Moore, F., Bernhard, W. Efficacy of Tris in management of metabolic lactic acidosis accompanying prolonged hypothermic perfusions.
Surgery 52, 905 (1952).
135. Moore, F., Bernhard W. The prevention and treatment of acute metabolic complications associated with prolonged extracorporeal circulation.
J. Thorak. cardiovasc. Surg. 45, 565 (1963).
136. Malm, J., Sullivan, S., Ratterson, A. Bowman, F., Nahas, G.G.
The use of ACD blood titrated with THAM in the extracorporeal circulation. Tr. Am. Soc. Artif. intern. Organe 9, 216 (1963).
137. Roberts,
Azidose- Alkalose
Klin. Wschr. 35, 997 (1957).
138. Astrup, P.
Erkennung der Störungen des Säure- Basen- Gleichgewichts und ihre klinische Bedeutung.
Klin. Wschr. 35, 749 (1957).
139. Lee, W., Darby, L.D., Aldinger, E., Thrower, W. Use of THAM in the management of refractory cardiac arrest.
Amer. Surg. 28, 87 (1962).
140. Losse, H.
Kurzlehrbuch der Nierenkrankheiten
Schattauer Verlag Stuttgart 1963.

141. Clark, L.C. Transfusion acidosis and its correction with THAM. Tr. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 6, 253 (1960).
142. Israels, S. Effects of Tris on renal function in reference to salicylate and glucose. Ann. N.Y. Acad. Sci. 92, 593 (1961).
143. Slama, A. A propos d'un cas d'intoxication salicylée grave de l'enfant traité par exsanguinotransfusion et Tris. Faculté de Médecine de Paris 1963, Editions A.G.E. M.P.
144. Gemmill, W., Sechrist, G., Oliver, T., Wheeler, W. The use of Tris buffer to alkalinize the urine of young children with severe salicylism J. Pediat. 63, 732 (1963).
145. De Gennes, L., Reveillaud, J.R., Patte, D. Intoxication barbiturique signe survenant chez une hypertendue. Bull. Soc. med. Paris 113, 1002 (1962).
146. Singer, H.B., Hastings, A.B. An improved clinical method of the estimation of disturbances of the acid-base balance of human blood. Medicine (Baltimore) 27, 223 (1948).
147. Knochel, J., Clauton, L., Smith, W., Barry, K. Intraperitoneal THAM: An effective method to enhance phenobarbital removal during peritoneal dialysis. Clin. Res. 11, 246 (1963).
148. Siggaard Andersen, O.A. graphic representation of changes of the acid-base status. Scand. J. clin. Lab. Invest. 12, 311 (1960).
149. Bland, J. Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes

150. Cort, J., Fencel, V. Physiologie der Körperflüssigkeiten.
C. Fischer Verlag Jena 1958.
151. Eger, W. Epithelkörperchen und Kalziumstoffwechsel.
Vergleichende Medizin Berliner medizinische
Verlagsanstalt GmbH 1959.
152. Siggaard Andersen, O., Engel, K. A new acid-base nomogram. An
improved method for the calculation of the
relevant blood acid-base data. Scand. J. clin.
Lab. Invest. 12, 311 (1960)
153. Siggaard Andersen, O. The pH-log $p\text{CO}_2$ blood acid-base nomogram
revised. Scand. J. clin. Lab. Invest. 14,
598 (1962)
154. Matouschek, E. Kurze zusammenfassende Darstellung tierexperimen-
teller Untersuchungen zur Frage konservativer
Behandlungsmöglichkeiten des akuten Nierenver-
sagens. Der Urologe 2, 102 (1964)

Herrn Professor Dr. F. M A Y danke ich für die freundliche Überlassung des Arbeitsplatzes in den Laboratorien der Urologischen Klinik.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Privatdozent Dr. med. Dr. rer. nat. M A T O U S C H E K, der mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand, für die Überlassung des Themas.

Herrn Dr. rer. nat. G. M I C H A L von der Firma C.F. Boehringer u. Söhne danke ich für viele wertvolle Ratschläge.

LEBENS LAUF

Am 29.5.1940 wurde ich als Tochter des Augenarztes Dr. Josef Meisinger und seiner Ehefrau Auguste Clementine, geborene Gölkel, in München geboren. Von 1946 - 1950 besuchte ich die Volksschule, anschliessend das Humanistische Gymnasium am Anger in München, wo ich im Juni 1959 die Reifeprüfung ablegte. Im Herbst 1959 begann ich das Studium der Philologie, wechselte aber nach einem Semester das Studienfach und begann im Sommer 1960 mit dem Studium der Medizin. Im Sommer 1962 legte ich das Physikum ab. Nach den ersten zwei klinischen Semestern in Freiburg kehrte ich nach München zurück, um hier das Staatsexamen abzulegen.

